

Über Umsetzungen
von
 α,β -Dihalogen-carbonsäureestern
mit α -Mercaptocarbonylverbindungen

von
Hans Pirner
aus Etzelwang

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über Umsetzungen
von
 α, β -Dihalogen-carbonsäureestern
mit
 α -Mercaptocarbonylverbindungen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
H a n s P i r n e r
aus Etzelwang

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1965
Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. Ernst
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H.J. Bestmann

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann,
danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit
und für die Ratschläge während der Durchführung.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Zusammenfassung	1
Theoretischer Teil	3
Einleitung	3
A. Darstellung von 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen	8
I. Umsetzungen von Thioglycolsäuremethylester mit α,β -Dihalogen-carbonsäureestern	8
1. Allgemeines	8
2. Reaktionsmechanismus	8
3. Halogenwasserstoffabspaltung aus α,β -Dihalogen-carbonsäureestern	10
4. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen	11
II. Umsetzungen von Thioglycolsäuremethylester mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern	13
1. Allgemeines	13
2. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen	13
3. Direkte Addition von Thioglycolsäuremethylester an α -Chloracrylsäuremethylester und an α -Chlorcrotonsäuremethylester	14
4. Ringschluß der Thioäther zu den 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen	15
III. Nitrierung des 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophens	15
Tabelle I: 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophene	17
B. Darstellung von 3-Hydroxy-2-carbamido-thiophenen	17
I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetamid mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern	17

	Seite
1..Allgemeines	17
2. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy- 2-carbamido-thiophenen	18
II. Umsetzung von Acetylendicarbonsäuredimethyl- ester mit Acetylmercaptoacetamid	19
III. Darstellung des 3-Methoxy-2-carbamido- thiophens	20
Tabelle II: 3-Hydroxy-2-carbamido- thiophene	21
C. Darstellung von 3-Hydroxy-2-cyano-thiophenen	21
I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit α , β -Dihalogen-carbonsäureestern	21
1. Allgemeines	21
2. Reaktionsmechanismus	22
3. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy- 2-cyano-thiophenen	23
II. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit α -Halogen- α , β -ungesättigten Carbonsäureestern	24
Tabelle III: 3-Hydroxy-2-cyano-thiophene	25
D. Darstellung von 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophenen	25
I. Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy- 1,4-dithian mit α , β -Dihalogen-carbonsäureestern	25
1. Allgemeines	25
2. Reaktionsmechanismus	26
3. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy- 2-acetyl-thiophenen	27
II. Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy- 1,4-dithian mit α -Halogen- α , β -ungesättigten Carbonsäureestern	29
III. Umsetzung von Acetylmercaptoaceton mit α -Chlor- acrylsäuremethylester	30
1. Allgemeines	30
2. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy- 2-acetyl-thiophenen	30
Tabelle IV: 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophene	31
E. Darstellung von 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen	31
I. Umsetzung von Phenacylmercaptan mit α , β -Di- chlorpropionsäuremethylester	31

	Seite
1. Allgemeines	31
2. Umsetzung bei -20°	32
3. Umsetzung bei 0°	33
II. Umsetzung von Phenacylmercaptan mit α -Chlor-acrylsäuremethylester	33
III. Umsetzung von ω -Acetylmercaptoacetophenon mit α -Chloracrylsäuremethylester	34
F. Darstellung von 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen	34
I.. Umsetzungen von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit α , β -Dihalogen-carbonsäureestern	34
1. Allgemeines	34
2. Reaktionsmechanismus	35
3. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen	36
II. Umsetzungen von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit α -Halogen- α , β -ungesättigten Carbonsäureestern	38
Tabelle V: 3-Hydroxy-2-formyl-thiophene	39
G. Darstellung von 3-Amino-2-cyano-thiophenen	39
I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit α -Halogen- α , β -ungesättigten Nitrilen	39
1. Allgemeines	39
2. Reaktionsmechanismus	40
3. Addition und Ringschluß zu den 3-Amino-2-cyano-thiophenen	41
Tabelle VI: 3-Amino-2-cyano-thiophene	43
II. Reaktionen mit 3-Amino-2-cyano-thiophenen	43
1. 3-Acetylamino-2-cyano-5-phenyl-thiophen	43
2. Thieno[3,2-d] pyrimidine	44
Tabelle VII: Thieno[3,2-d] pyrimidine	45
3. Reaktionen mit Carbonylverbindungen mit einer α -ständigen Methylengruppe	45
Tabelle VIII: Kondensierte und substituierte Thieno[3,2-b] pyridine	48
H. Darstellung von Thiophencarbonsäuren bzw. von Thiophencarbonsäureestern	49
I. Umsetzungen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	49

	Seite
1. Allgemeines	49
2. Reaktionsmechanismen	52
3. Addition und Ringschluß	54
II. Umsetzungen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäure- estern	57
1. Allgemeines	57
2. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Brommaleinsäuredimethylester	58
3. Reaktionsmechanismen	59
4. Reaktionen des 3-Hydroxy-2-methyl- 5-carbomethoxy-thiophens	62
5. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Chloracrylsäuremethylester	68
6. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Chlorcrotonsäuremethylester	69
Tabelle IX: 2,3-Dimethyl-thiophen-carbon- säuren	70
Tabelle X: 3-Hydroxy-2-methyl-thiophene	71
Tabelle XI: 3-Methoxy-2-methyl-thiophene	71
III. Versuche zur Umsetzung von 2-Acetylmercapto- cyclohexanon-(1) mit α -Halogen- α,β -unge- sättigten Carbonsäureestern bzw. mit Acetylen- dicarbonsäureester	72
1. Allgemeines	72
2. Umsetzung von 2-Acetylmercaptocyclo- hexanon-(1) mit α -Brommaleinsäuredimethyl- ester	73
3. Umsetzung von 2-Acetylmercaptocyclo- hexanon-(1) mit Acetylendicarbonsäuredi- methylester	74
Experimenteller Teil	75
A. Ausgangsstoffe	75
Acetylmercaptoacetone	75
2-Acetylmercaptobutanon-(3)	75
2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1)	75
ω -Acetylmercaptoacetophenon	76
Phenacylmercaptan	76

	Seite
Acetylmercaptoacetonitril	76
Acetylmercaptoacetamid (VIII)	77
2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian	77
2,5-Dihydroxy-1,4-dithian	78
B. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen	79
3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophen (I)	79
3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-methyl-thiophen (II)	80
α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-propion-säuremethylester (IV)	81
α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-butter-säuremethylester (V)	82
3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (III)	82
3-Hydroxy-2-carbomethoxy-4-nitro-thiophen (VI)	83
3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-nitro-thiophen (VII)	83
3-Hydroxy-2-carbamido-thiophen (IX)	84
3-Hydroxy-2-carbamido-5-methyl-thiophen (X)	85
3-Hydroxy-2-carbamido-5-carbomethoxy-thiophen (XI)	85
3-Methoxy-2-carbamido-thiophen (XII)	86
3-Hydroxy-2-cyano-thiophen (XIII)	87
3-Hydroxy-2-cyano-5-methyl-thiophen (XIV)	88
3-Hydroxy-2-cyano-5-carbomethoxy-thiophen (XV)	89
3-Hydroxy-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XVI)	90
3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XVII)	91
3-Hydroxy-2-acetyl-5-methyl-thiophen (XVIII)	92
3-Hydroxy-2-acetyl-5-carbomethoxy-thiophen (XIX)	93
β -Phenacylmercapto-acrylsäuremethylester (XX)	94
3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXI)	94
3-Hydroxy-2-formyl-thiophen (XXII)	95
3-Hydroxy-2-formyl-5-methyl-thiophen (XXIII)	96
3-Hydroxy-2-formyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXIV)	97
3-Amino-2-cyano-thiophen (XXV)	98
3-Amino-2-cyano-5-methyl-thiophen (XXVI)	99
3-Amino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVII)	100
3-Acetylamino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVIII)	101
4-Amino-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXIX)	101
4-Amino-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXX)	101

4-Amino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXXI)	102
4-Acetylamino-6-phenyl-thieno[3,2-d]- pyrimidin (XXXII)	103
2-Phenyl-8-amino-5H-6,7-dihydro-cyclopenta[b]- thieno[3,2-b]pyridin (XXXIII)	103
2-Phenyl-9-amino-5,6,7,8-tetrahydro-cyclohexa[b]- thieno[3,2-b]pyridin (XXXIV)	104
2-Phenyl-10-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclo- hepta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXV)	104
2-Phenyl-5-methyl-6-carbäthoxy-7-amino-thieno[3,2-b]- pyridin (XXXVI)	105
2-Phenyl-5-carbäthoxy-8-amino-6,7-dihydro-5H-cyclo- penta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXVII)	105
3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXXVIII)	106
3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX)	107
2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydro- thiophen-3-on (XL)	107
2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Methyl-2-acetyl- 5-carboxy-2,3-dihydro-thiophen-3-on (XLII)	108
2,3-Dimethyl-thiophendicarbonsäure-(4,5) (XLI)	108
3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXIX)	109
3-Hydroxy-2-methyl-thiophen (XLIII)	109
3-Methoxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen (XLIV)	110
3-Methoxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XLV)	110
3-Methoxy-2-methyl-thiophen (XLVI)	111
2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-4-carbomethoxy- thiophen (XLVII)	112
2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-4-carboxy- thiophen (XLVIII)	112
2,3-Dimethyl-4-carboxy-thiophen (XLIX)	113
2,3,5-Trimethyl-4-carboxy-thiophen (L)	113
B-[2-Mercaptobutanon-(3)-yl]-crotonsäuremethyl- ester (LI)	114
2,4-Dinitrophenylhydrazon des B-[2-Mercapto- butanon-(3)-yl]-crotonsäuremethylesters (LII)	114

	Seite
B-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumarsäure- dimethylester (LIII)	115
B-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumarsäure (LIV)	115
Enolacetat der B-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]- fumarsäure (LV)	116
Literaturverzeichnis	117

Z u s a m m e n f a s s u n g.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst Reaktionen von α,β -Dihalogen-carbonsäureestern bzw. von α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern mit geeigneten Mercaptanen und Acetylmercaptoverbindungen in abs. Methanol mittels Natriummethylat zu 3-Hydroxy-thiophenen beschrieben.

Es wird in einer Reihe von Versuchen gezeigt, daß grundsätzlich Acetylmercaptoverbindungen anstelle der freien Mercaptane eingesetzt werden können. Diese Methode bietet den Vorteil, daß auf diese Weise die Verwendung schwer zugänglicher oder nicht beständiger Mercaptane umgangen werden kann.

So entstehen mit Thioglycolsäuremethylester 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophene. Diese Reaktionen wurden besonders eingehend untersucht.

Mit Acetylmercaptoacetamid sowie mit Acetylmercaptoacetonitril und den erwähnten Halogen-carbonsäureestern bilden sich 3-Hydroxy-2-carbamido- bzw. 3-Hydroxy-2-cyano-thiophene.

Im weiteren Verlauf der Arbeit gelang es diese Halogen-carbonsäureester mit 2,5-Dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dithian und mit 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian in ihren monomeren Formen Mercaptoaceton bzw. Mercaptoacetaldehyd sowie mit Phenacylmercaptan umzusetzen.

Hierbei wurden die entsprechenden 3-Hydroxy-2-acetyl-, 3-Hydroxy-2-formyl- und 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophene erhalten.

Anstelle des 2,5-Dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dithians konnte auch das leichter zugängliche Acetylmercaptoaceton eingesetzt werden.

Umsetzungen von α -halogen- α,β -ungesättigten Nitrilen mit Acetylmercaptoacetonitril geben in glatten Reaktionen 3-Amino-2-cyano-thiophene.

Diese Aminonitrile lassen sich mit Formamid zu Thieno[3,2-d]-

pyrimidinen und mit Carbonylverbindungen mit einer α -ständigen CH_2 -Gruppe zu kondensierten Thieno[3,2-b]-pyridinen umsetzen.

Die Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit Halogen-carbonsäureestern mittels Natriummethylat führen teils zu 2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-thiophencarbonsäuren bzw. deren Estern teils zu 2,3-Dimethyl-thiophencarbonsäuren.

Die Umsetzung von α -Brommaleinsäuredimethylester mit 2-Acetylmercaptobutanon-(3) in methanolischer Natriummethylat-Lösung führte in einer bemerkenswerten Reaktion zum 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen. Dagegen wurde in wässriger Natronlauge unterhalb -30° die 2,3-Dimethyl-thiophendicarbonsäure-(4,5) erhalten.

Versuche mit 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) mit Halogen-carbonsäureestern führten bei unseren Reaktionsbedingungen nicht zu den gewünschten kondensierten Thiophencarbonsäuren bzw. zu deren Estern.

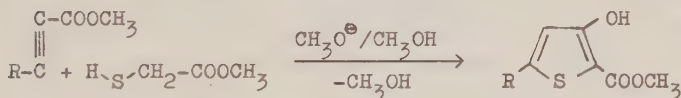
Theoretischer Teil.

Einleitung.

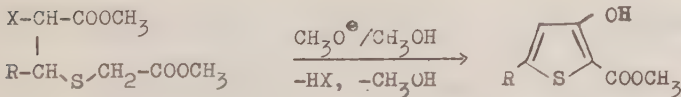
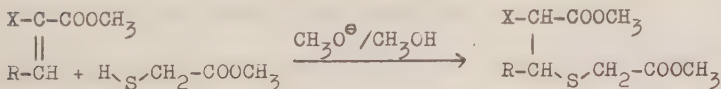
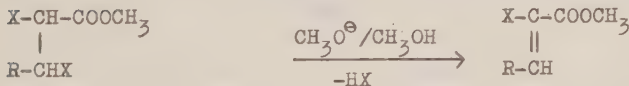
Nachdem bereits durch unser Laboratorium einige Methoden zur Darstellung von 3-Hydroxy-2-carbomethoxythiophenen bekannt waren, beschrieben H. FIESSELMANN, P. SCHILPRAK und F. MEMMEL¹⁾²⁾ ausgehend von dreifach ungesättigten Carbonsäureestern bzw. α,β -Dihalogen-carbonsäureestern und Thioglycolsäureester weitere Synthesen dieser Verbindungsklasse.

Die Umsetzungen wurden im "Eintopfverfahren" durchgeführt, es erwies sich als unnötig die einzelnen Zwischenstufen zu isolieren. Der Reaktionsablauf dieser Synthesen läßt sich folgendermaßen formulieren:

1)



2)



R = H, CH₃, C₆H₅, COOCH₃

X = Cl, Br

Im Falle 2) war es nun unser Ziel die nach obigem Schema angenommenen Zwischenprodukte zu isolieren, um auf diese Weise einen genaueren Überblick über den Ablauf dieser Reaktionen zu erhalten. Von besonderem Interesse waren hierbei die α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester, sowie die α -Halogen- β -[carbomethoxymethylmercapto]-carbonsäureester.

Wir konnten sowohl ausgehend von den ungesättigten Halogencarbonsäureestern und Thioglycolsäureester als auch mit den halogenhaltigen Thioäthern Ringschlußreaktionen durchführen.

Die in diesem Zusammenhang erarbeitete Methode war allgemein geeignet. durch Anwendung anderer Mercaptane mit genügend aktivierten CH_2 -Gruppen, die entsprechend dem Thioglycolsäureester zu Thiophenringschlüssen befähigt sind, weitere durchwegs noch unbekannte β -Hydroxythiophene darzustellen.

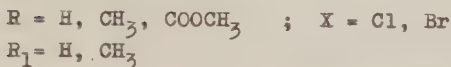
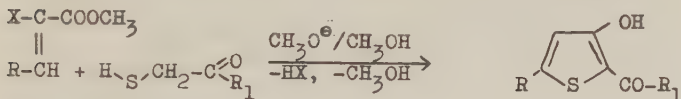
So erhielten wir bei den Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian bzw. von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern 3-Hydroxy-2-acetyl- und 3-Hydroxy-2-formyl-thiophene. Bei den erwähnten Dithianen handelt es sich um die dimeren Formen des Mercaptoacetons und des Mercaptoacetaldehyds, die beide in freiem Zustand nicht beständig sind:



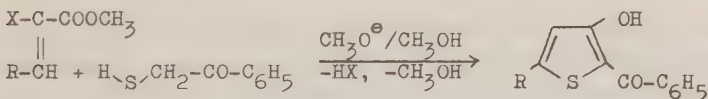
$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

H. FIESSELMANN und E. ROSE ³⁾ konnten bereits zeigen, daß diese Dithiane mit Alkalien in die monomeren Formen aufspalten und sich an dreifach ungesättigte Carbonsäureester anlagern.

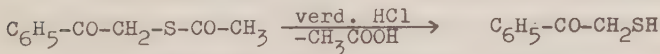
Unser Reaktionsweg läßt sich wie folgt schematisieren:



Ebenfalls von H. FIESSELMANN, E. ROSE und H. PFEIFFER⁴⁾ wurden Additionen von Phenacylmercaptan an dreifach ungesättigte Carbonsäureester beschrieben. Auch hier erwies sich der Ersatz dieser Acetylen-carbonsäureester durch die α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester präparativ durchführbar, wobei 3-Hydroxy-2-benzoylthiophene erhalten wurden:



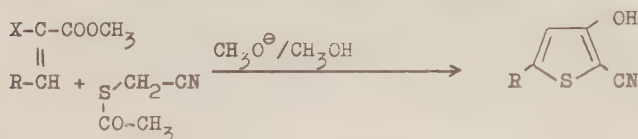
Im Verlauf dieser Arbeiten zeigte sich die Handhabung der Dithiane sowie die Darstellung von Phenacylmercaptan⁵⁾ als nicht besonders günstig. Für das Phenacylmercaptan entwickelten H. FIESSELMANN und R. RIPPEL⁶⁾ in unserem Laboratorium eine neue Darstellungsmethode, bei der sie ω -Chloracetophenon und Thioessigsäure in Pyridin miteinander umsetzten und das entstandene ω -Acetylmercaptoacetophenon mit verdünnter Salzsäure verseiften:



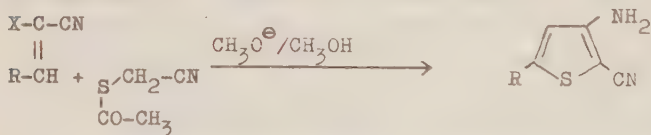
Wir fanden nun sehr bald, daß es nicht nötig war die Acetylmercaptoverbindung zum Mercaptan zu verseifen, sondern daß diese direkt bei den Ringschlußreaktionen eingesetzt werden konnte.

Diese Erkenntnis ermöglichte uns die Darstellung weiterer stabiler Acetylderivate von Mercaptanen, die selbst nicht darstellbar bzw. äußerst empfindlich gegen Oxidation sind. Die Verwendung derartiger Acetylmercaptoverbindungen führte bei zahlreichen noch zu besprechenden Reaktionen zu wesentlichen Erleichterungen der präparativen Durchführung und erlaubte außerdem die Synthese von Thiophenverbindungen, die sonst auf diesem Wege nicht darstellbar gewesen wären.

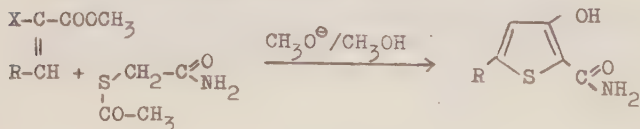
So setzten wir anstelle des nicht bekannten Thioglycolsäurenitrils das Acetylmercaptoacetonitril ein und gelangten zu 3-Hydroxy-2-cyano-thiophenen:



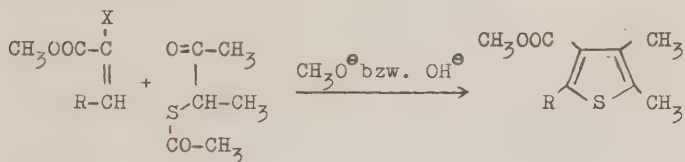
Ferner gelang es mit Acetylmercaptoacetonitril und α -Halogen- α,β -ungesättigten Nitrilen 3-Amino-2-cyano-thiophene in glatter Reaktion darzustellen. Die so gewonnenen Aminonitrile wurden mit Carbonylverbindungen mit einer α -ständigen CH_2 -Gruppe zu verschiedenen kondensierten Thiophenderivaten umgesetzt. Die Synthese zu den Aminonitrilen läßt sich folgendermaßen formulieren:



Ebenso ließ sich das nur umständlich darstellbare und stark sauerstoffempfindliche Thioglycolsäureamid bequem durch das Acetylmercaptoacetamid ersetzen, wobei 3-Hydroxy-2-carbamido-thiophene erhalten wurden:



Im weiteren Verlauf unserer Arbeit versuchten wir dann α -Acetylmercaptoketone mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern umzusetzen und nach Art einer cyclisierenden Aldolkondensation den Ringschluß zu Thiophen-derivaten durchzuführen. Diese Umsetzungen, die ausgehend von freien α -Mercaptoketonen auch von H. FIESSELMANN und A. REIS⁷⁾ untersucht wurden, führten in fast allen Fällen nach folgendem Schema zu Thiophencarbonsäuren bzw. zu deren Estern:



R = H, CH₃, COOCH₃ ; X = Cl, Br

In den nun folgenden Abschnitten erörtern wir unsere Versuche im Einzelnen, dabei bringen wir die Reaktionsmechanismen jeweils zusammengefaßt an entsprechender Stelle. Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse erfolgt in Tabellenform.

A. Darstellung von 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen.

I. Umsetzungen von Thioglycolsäuremethylester mit α, β -Dihalogen-carbonsäureestern.

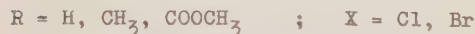
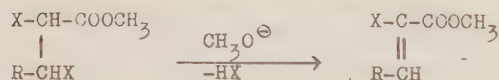
1. Allgemeines.

Durch die Arbeiten von H. FIESSELMANN, P. SCHIPPRAK und F. MEMMEL¹⁾²⁾ war bereits der Weg vorgegeben aus α, β -Dihalogen-carbonsäureestern und Thioglycolsäure-methylester 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophene zu synthetisieren. Sie arbeiteten dabei in einem "Eintopf-verfahren" mit methanolischer Kalilauge als Kondensations-mittel ohne Zwischenprodukte zu isolieren. Da sich beim Reproduzieren dieser Versuche Schwierigkeiten ergaben, nahmen wir diese nochmals auf um einerseits den genauen Reaktionsablauf zu studieren und andererseits durch Variation der Versuchsbedingungen bessere Ausbeuten zu erzielen.

Es war von vorneherein anzunehmen, daß derartige Um-setzungen über mehrere Stufen verlaufen, sodaß wir im folgenden den Mechanismus dieser Reaktionen, die in ihrem gesamten Ablauf von Basen katalysiert werden, etwas näher erörtern wollen.

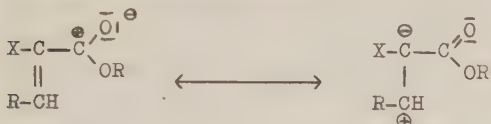
2. Reaktionsmechanismus.

Die α, β -Dihalogen-carbonsäureester spalten zunächst unter dem Einfluß von Alkali nach Art einer β -Eliminierung unter Ausbildung einer Doppelbindung Halogenwasser-stoff ab:

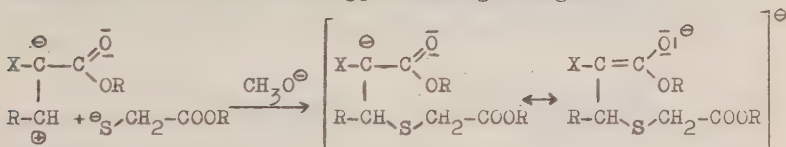


Der zweite Schritt besteht darin, daß der Thioglycolsäure-methylester eine basenkatalysierte Addition an die Doppel-

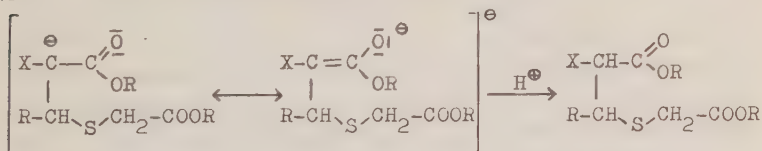
bindung der in erster Stufe gebildeten α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester eingeht. Die Reaktivität der in Konjugation zu der Carbonylgruppe der Ester stehenden Doppelbindung steigt mit deren Elektromeriefähigkeit, wobei sich durch Alkali begünstigt u.a. folgende mesomere Grenzzustände des α,β -ungesättigten Esters ausbilden können:



Ebenfalls unter der Einwirkung des basischen Katalysators entsteht aus dem Thioglycolsäureester das nucleophile Anion $^{\ominus}\text{S}-\text{CH}_2\text{COOR}$, welches sich an das positiv polarisierte Kohlenstoffatom der $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung anlagert:

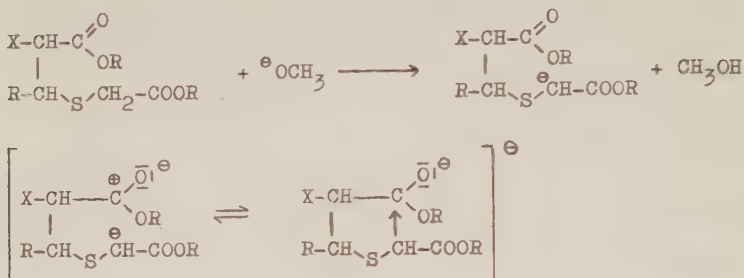


Das dabei entstehende mesomere Anion addiert dann auf Grund seines basischen Charakters das zunächst vom Katalysator aufgenommene Proton aus der SH -Gruppe und geht in eine an sich stabile Stufe über:

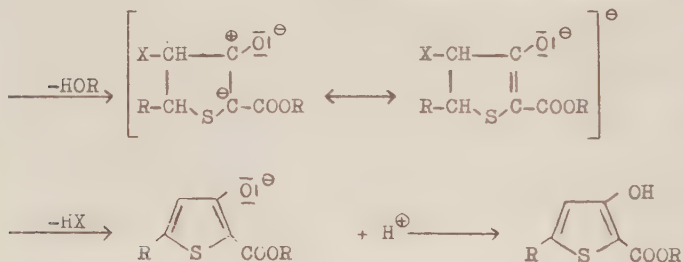


Diese halogenhaltigen Thioäther bilden unter cyclisierender Esterkondensation und nachfolgender Halogenwasserstoffabspaltung die zu erwartenden 3-Hydroxy-2-carbomethoxythiophene. Dabei bildet sich zunächst ein Carbanion das mit seinem negativ geladenen Kohlenstoffatom das Acyl-Kohlenstoffatom der COOR -Gruppe angreift, sodaß intra-

molekular eine neue C-C-Bindung entsteht und damit Ringschluß eintritt:



Die treibende Kraft dieser Reaktion ist nun die Tendenz, in einer weiteren Stufe durch Alkoholabspaltung unter Energiegewinn das resonanzstabilisierte Anion eines cyclischen β -Ketocarbonsäureesters zu bilden, welches enolisieren kann, wenn die dabei frei werdende Energie größer ist als die zur Protonenabspaltung benötigte:



Dieser Fall ist hier zweifellos gegeben, da dieses Anion unter dem Einfluß von Alkali Halogenwasserstoff abspalten kann und so das energetisch bevorzugte Thiophensystem ausbildet.

3. Halogenwasserstoffabspaltung aus α,β -Dihalogen-carbonsäureestern zu α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

Für die Halogenwasserstoffabspaltung aus α,β -Dihalogen-carbonsäureestern kommen sowohl methanolische Kalilauge

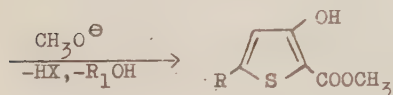
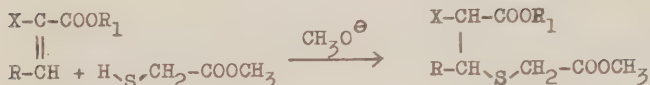
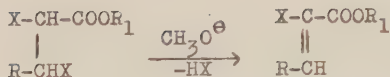
als auch methanolische Natriummethylat-Lösung in Frage. F. MEMMEL¹⁾ nahm bei seinen Ringschlußreaktionen methanolische Kalilauge. In mehreren Versuchen konnten wir zeigen, daß der Ersatz der alkoholischen Lauge durch 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zweckmäßiger ist, da bei den verschiedenen "Eintopfreaktionen" Verharzungen - die bei den nachfolgenden Reaktionsstufen auftreten können - weitgehend vermieden werden.

Wir gingen bei der Halogenwasserstoffabspaltung so vor, daß wir zu der methanolischen Lösung der α,β -Dihalogen-carbonsäureester bei 0° 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zutropften und zur Vervollständigung der Reaktion 30 Minuten stehen ließen. Auf diese Weise konnten aus α,β -Dichlorpropionsäuremethylester der α -Chloracrylsäuremethylester, aus α,β -Dichlorbuttersäuremethylester der α -Chlorcrotonsäuremethylester und aus α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester der α -Brommaleinsäuredimethylester erhalten werden.

4. Addition und Ringschluß zu den β -Hydroxy-2-carbo-methoxy-thiophenen.

Zu den nach dem oben beschriebenen Wege erhaltenen methanolischen Lösungen der α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester fügten wir ein Äquivalent Thioglycol-säuremethylester und tropften bei 0° unter Rühren 2,5 bis 3 Äquivalente 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu. Dabei färbten sich die Reaktionsgemische intensiv gelb bis rotbraun. Wir stellten fest, daß man gegen Ende der Umsetzungen nicht mehr kühlen muß, ja daß es sogar günstig ist, zum Schluß noch 10 bis 15 Minuten schwach auf dem Wasserbad zu erwärmen. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß bei genügender Verdünnung gearbeitet wird.

Folgende Ringschlußprodukte konnten nach diesem Reaktionsverlauf, der hier nochmals kurz skizziert werden soll, erhalten werden:



R = H; X = Cl (I)

R = CH₃; X = Cl (II)

R = COOCH₃; X = Br (III)

R₁ = CH₃

Die Aufarbeitung erfolgte so, daß wir die Reaktionsgemische in der Kälte mit verdünnter Salzsäure oder mit Essigsäure ansäuerten und langsam in Eiswasser einrührten. Nach dem Absetzen wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Aus α,β-Dichlorpropionsäuremethylester und Thioglycolsäuremethylester erhielten wir das 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophen (I) in ca. 70 bis 75 %iger Ausbeute. Bei dieser Synthese müssen wir darauf hinweisen, daß im Hinblick auf die Ausbeute abs. Methanol dem käuflichen vorzuziehen ist. Es zeigte sich nämlich, daß bei der Verwendung von käuflichem Methanol, das ja noch Spuren von Wasser enthält, nur eine Ausbeute von ca. 50 % erreicht werden konnte. I kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 44°, die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine bleibende Blauviolett-färbung.

Der Ringschluß zum 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-methylthiophen (II) aus α,β-Dichlorbuttersäuremethylester und

Thioglycolsäuremethylester verlief einfacher und ging mit 85 %iger Ausbeute. Die Verbindung kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 54° und die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine dunkelblaue Farbe.

Das 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (III) konnten wir glatt aus α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und Thioglycolsäuremethylester in ebenfalls 85 %iger Ausbeute darstellen. Aus Methanol umkristallisiert, wurden farblose Nadeln erhalten, die bei 111° schmelzen und mit methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine bleibende Violett-färbung zeigen. Selbst stark verdünnte methanolische Lösungen geben auf Zusatz von Leitungswasser oder verdünnter Natronlauge eine intensiv grüne Fluoreszenz.

II. Umsetzungen von Thioglycolsäuremethylester mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

1. Allgemeines.

Nach den oben zitierten Arbeiten mußten wir annehmen, daß die "Eintopf"-Umsetzungen von α,β -Dihalogen-carbonsäureestern mit Thioglycolsäuremethylester mittels Natriummethylat über die α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester verlaufen. Es war nun unsere Absicht, diese ungesättigten Halogen-carbonsäureester direkt mit dem Thioglycolsäuremethylester in methanolischer Lösung umzusetzen und nachfolgend die Dieckmann'sche Ester-kondensation durchzuführen.

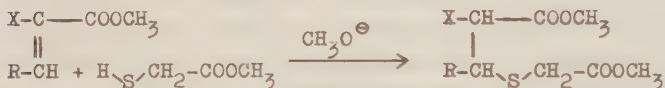
2. Addition von Thioglycolsäuremethylester und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen.

Die beiden Komponenten wurden jeweils vorgelegt und unter Rühren 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zugetropft. Auch hier variierten wir die Versuchsbedingungen wie Lösungsmittelmenge und Reaktionstemperaturen. Wir fanden, daß die Addition des Thioglycol-säureesters auf jeden Fall in der Kälte durchgeführt

werden muß, am zweckmäßigsten bei 0°. Zur Vervollständigung des Ringschlusses wurde anschließend noch 10 bis 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. So erhielten wir nach den unter I. 4.) beschriebenen Arbeitsmethoden aus α -Chloracrylsäuremethylester das 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophen (I) in 70 bis 75 %iger Ausbeute, aus α -Chlorcrotonsäuremethylester das Hydroxy-2-carbomethoxy-5-methyl-thiophen (II) und aus α -Brommaleinsäuredimethylester das 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (III) mit je 85 % Ausbeute.

3. Direkte Addition von Thioglycolsäuremethylester an α -Chloracrylsäuremethylester und an α -Chlorcrotonsäuremethylester.

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten versuchten wir nun das direkte Additionsprodukt des Thioglycolsäuremethylesters an die beiden ungesättigten Halogencarbon-säureester darzustellen:



R = H ; X = Cl (IV)

R = CH₃; X = Cl (V)

Nachdem unter I. 2.) angegebenen Mechanismus handelt es sich bei dieser Reaktion um die Addition der aktiven Mercaptangruppe an die Doppelbindung eines α,β -ungesättigten Halogencarbon-säureesters. So konnte erstmals K. D. GUNDERMANN⁸⁾ eine entsprechende α -Halogen- β -mercapto-Verbindung herstellen, indem er ohne Lösungsmittel α -Chloracrylnitril und Benzylmercaptan unter der katalytischen Wirkung von festem Natriummethylat miteinander umsetzte.

Wir erhielten den α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-propionsäuremethylester (IV) vom Siedepunkt 101-102°/0,05 mm

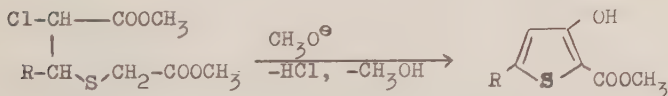
in einer Ausbeute von 75 bis 80 % dadurch, daß wir äquivalente Mengen α -Chloracrylsäuremethylester zu Thioglycolsäuremethylester und 0,5 g festem Natriummethylat als Katalysator unter Eiskühlung und gutem Rühren langsam eintropften.

Ebenso konnten wir aus α -Chlorcrotonsäuremethylester und Thioglycolsäuremethylester den α -Chlor- β -[carbo-methoxymethylmercapto]-buttersäuremethylester (V) mit einem Siedepunkt von $155^{\circ}/0,2$ mm in 75 %iger Ausbeute darstellen.

Bei der Reaktion stieg in beiden Fällen die Temperatur auf 30 bis 35° an. Die Rohprodukte wurden über Nacht stehen gelassen, vom Natriummethylat abfiltriert und unter einer Stickstoff-Atmosphäre destilliert, wobei eine geringe HCl-Abspaltung beobachtet werden konnte. Es war daher schwierig diese Verbindungen rein zu erhalten.

4. Ringschluß der Thioäther IV und V zu den 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen I und II.

Die beiden Verbindungen ließen sich glatt in abs. Methanol mit 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung mit 80 %iger Ausbeute in die entsprechenden Thiophenderivate überführen:



R = H ; (IV)

R = CH₃ ; (V)

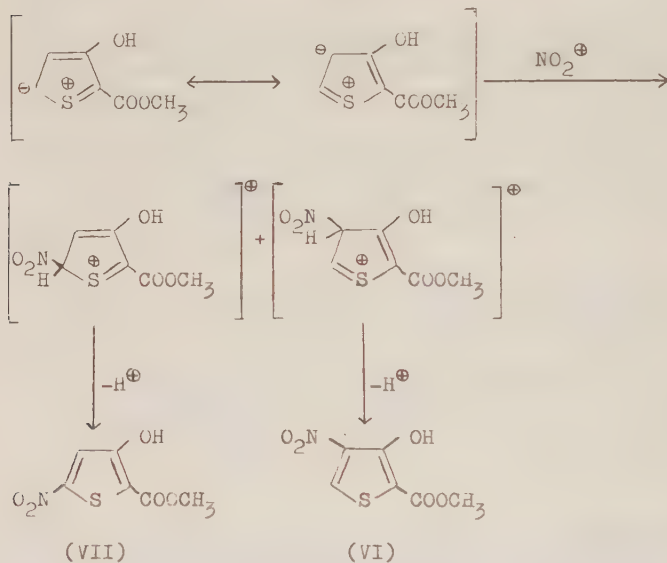
Bei diesen Reaktionen wurde ebenfalls bei 0° gearbeitet und zum Schluß 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt.

III. Nitrierung des 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophens (I).

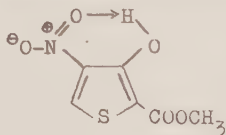
Die Nitrierung des 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophens

gelang uns in konzentrierter Schwefelsäure mit rauchender Salpetersäure ($d = 1,52$) unter guter Eiskühlung in einer Gesamtausbeute von 60 %, wobei sowohl das 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-4-nitro-thiophen (VI) als auch das 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-nitro-thiophen (VII) zu ungefähr gleichen Teilen entstanden.

Es ist daher anzunehmen, daß zwei energetisch gleichwertige mesomere Grenzstrukturen von I durch das Nitronium-Ion gleichzeitig elektrophil substituiert werden:



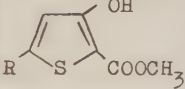
Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte durch Wasserdampfdestillation, da die 4-Nitro-Verbindung durch die Ausbildung eines Chelatringes wasserdampf-flüchtig ist:



Beide Nitroverbindungen kristallisieren aus Methylcyclohexan in gelben Nadeln. Der Schmelzpunkt der 4-Nitro-Verbindung liegt bei 89° . der der 5-Nitro-Verbindung bei 61° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist blauviolett.

Tabelle I

3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	FeCl ₃ -Reaktion in Methanol
R = H (I)	farblose Nadeln	44°	70-75 %	blauviolett
R = CH ₃ (II)	farblose Nadeln	54°	85 %	dunkelblau
R = COOCH ₃ (III)	farblose Nadeln	111°	85 %	violett

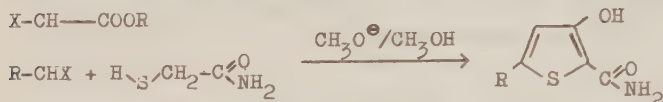
B. Darstellung von 3-Hydroxy-2-carbamido-thiophenen.

I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetamid mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

1. Allgemeines.

Ähnlich wie den Amiden der Salicylsäure und ihren Homologen dürfte auch den 3-Hydroxy-2-carbamido-thiophenen ein gewisses pharmakologisches Interesse zukommen. Bereits früher versuchten H. FIESSELMANN und F. MEEMEL²⁾, ausgehend von 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophenen durch Einwirkung von konzentriertem methanolischen Ammoniak die entsprechenden Amide darzustellen. Diese Versuche führten jedoch nicht zum Ziele.

Eine weitere Möglichkeit bot die Verwendung von Thio-glycolsäureamid, das man mit α, β -Dihalogen-carbonsäure-estern ringschließen konnte:



Diese Methode zeigte zwei Nachteile. Einmal ist die Darstellung des Thioglycolsäureamids⁹⁾ äußerst langwierig und zum andern ist diese Verbindung sehr stark luftempfindlich (Oxidation zum Thiodiglycolamid), so daß es nur kurze Zeit haltbar ist.

Diese Schwierigkeiten konnten wir nun durch die Verwendung des Acetylmercaptoacetamids umgehen.

Wir stellten ausgehend von Chloracetamid und Thioessigsäure in Pyridin das Acetylmercaptoacetamid (VIII) in einer Ausbeute von 60 % dar. Die Verbindung kristallisiert in schwach gelben Nadeln und schmilzt bei 76°:



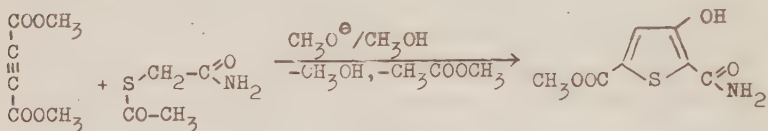
VIII

Die reine Substanz ist beliebig lange haltbar. Sie konnte glatt mit α -Halogen- α, β -ungesättigten Carbonsäureestern bzw. mit Acetylendicarbonsäureester umgesetzt werden.

2. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-carbamidothiophenen.

Diese Reaktionen führten wir unter Eiskühlung in abs. Methanol mittels 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung durch. Die Methylat-Lösung wurde vorgelegt und zuerst das Acetylmercaptoacetamid, gelöst in abs. Methanol, unter Rühren zugetropft. Zur Vervollständigung der Abspaltung des Acetylrestes wurde 30 Minuten weiter-

ungesättigten Carbonsäureestern durchführbar ist, setzten wir Acetylendicarbonsäuredimethylester mit Acetylmercaptoacetamid um und erhielten das 3-Hydroxy-2-carbamido-5-carbomethoxy-thiophen (XI) in 70 %iger Ausbeute. Die Verbindung kristallisiert ebenfalls aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 205° . Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol zeigt sie eine tiefblaue Farbreaktion.



III. Darstellung des 3-Methoxy-2-carbamido-thiophens (XII).

Diese Verbindung wurde fast gleichzeitig von H. FIESSELMANN und H. HAUSHAHN¹⁰⁾ dadurch dargestellt, daß sie das 3-Methoxy-2-carbomethoxy-thiophen eine Woche lang mit konzentriertem methanolischen Ammoniak bei Raumtemperatur schüttelten.

Einfacher erhielten wir sie nun aus dem 3-Hydroxy-2-carbamido-thiophen (IX) durch Umsetzung mit Diazomethan. Die Reaktion verlief nahezu quantitativ und das bereits ziemlich saubere Rohprodukt reinigten wir durch Umkristallisieren aus Äthanol. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 152° und geben erwartungsgemäß keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

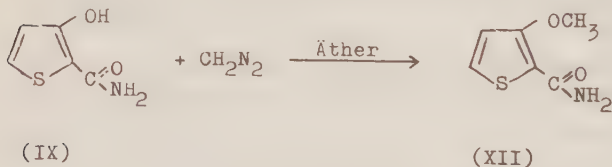
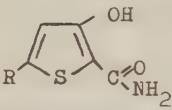


Tabelle II

3-Hydroxy-2-carbamido-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	FeCl ₃ - Reaktion in Methanol
R = H (IX)	farblose Nadeln	191°	45 %	blau- violett
R = CH ₃ (X)	farblose Nadeln	220°	60 %	tief- blau
R = COOCH ₃ (XI)	farblose Nadeln	205°	70 %	tief- blau

C. Darstellung von 3-Hydroxy-2-cyano-thiophenen.

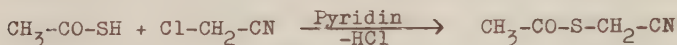
I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit
α,β-Dihalogen-carbonsäureestern.

1. Allgemeines.

Nachdem wir bereits darauf hingewiesen haben, daß geeignete Acetylmercaptoverbindungen im alkalischen Medium anstelle der freien Mercaptane als Ringschlusskomponenten verwendet werden können, versuchten wir das Acetylmercaptoacetonitril mit α,β-Dihalogen-carbonsäureestern bzw. mit α-Halogen-α,β-ungesättigten Carbonsäureestern für das nicht bekannte Thioglycolsäurenitril einzusetzen, um die noch nicht beschriebenen 3-Hydroxy-2-cyano-thiophene darzustellen.

Das Acetylmercaptoacetonitril wurde von H. BÖHME und A. DICK¹¹⁾ auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt: einmal aus Chlormethylacetylsulfid und Kaliumcyanid in Aceton durch Erhitzen mit Zinkchlorid und außerdem durch Umsetzung von Chloracetonitril mit Kaliumthioacetat.

Wir erhielten das Acetylmercaptoacetonitril aus Chloracetonitril und Thioessigsäure in Pyridin mit 75 %iger Ausbeute:

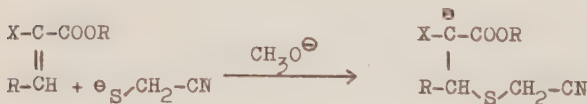
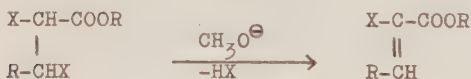


Versuche der genannten Autoren, mit 2n methanolischer Salzsäure den Acetylrest abzuspalten um das freie Thio-glycolsäurenitril zu erhalten, führten nicht zum Ziele. Sie erhielten Thioglycolsäuremethylester.

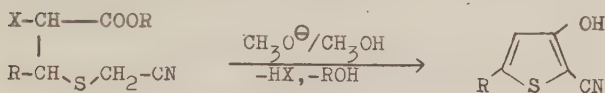
Auch unsere Bemühungen, bei -60° mit äquivalenten Mengen 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung die Spaltung durchzuführen, blieben ohne Erfolg. Jedoch gelangen uns Umsetzungen in methanolischer Methylatlösung.

2. Reaktionsmechanismus.

Die zunächst unter dem Einfluß von Methylat aus dem α,β -Dihalogencarbonsäureestern entstehenden α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester addieren an der Doppelbindung das ebenfalls durch basenkatalytische Reaktion aus dem Acetylmercaptoacetonitril gebildete Anion des Thioglycolsäurenitrils:



Die dabei als Zwischenstufen auftretenden halogenhaltigen Thioäther bilden dann unter Dieckmann'schen Ringschluß und Halogenwasserstoffabspaltung die 3-Hydroxy-2-cyano-thiophene:

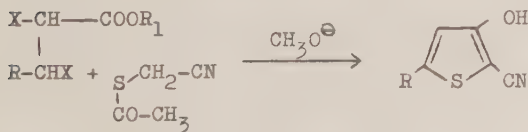


Die einzelnen Reaktionsformen können analog formuliert werden wie auf den Seiten 8 bis 10 bereits beschrieben.

3. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-cyano-thiophenen.

Das Acetylmercaptoacetonitril und die entsprechenden α, β -Dihalogencarbonsäureester lösten wir in abs. Methanol und kühlten auf -5 bis 0° ab. Dann tropften wir unter Rühren langsam 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu, ließen ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur nach-reagieren und säuerten anschließend in der Kälte mit verdünnter Salzsäure oder mit verdünnter Essigsäure an. Die Reaktionsprodukte wurden auf Eiswasser gegossen, wobei sich die 3-Hydroxy-2-cyano-thiophene in Form gelbbrauner Kristalle abschieden.

Folgende Thiophenderivate (XIII bis XVI) wurden nach diesem Reaktionsverlauf von uns dargestellt:



$\text{R} = \text{H} \quad ; \quad \text{X} = \text{Cl} \quad (\text{XIII})$

$\text{R} = \text{CH}_3 \quad ; \quad \text{X} = \text{Cl} \quad (\text{XIV})$

$\text{R} = \text{COCH}_3 \quad ; \quad \text{X} = \text{Br} \quad (\text{XV})$

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \quad ; \quad \text{X} = \text{Br} \quad (\text{XVI})$

$\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Sämtliche dargestellten Verbindungen sind nicht wasserdampf­flüchtig, da wie bereits beim o-Cyano-phenol¹²⁾ gezeigt wurde, keine Chelatbildung wegen des gestreckten Baus der C≡N-Gruppe auftreten kann. Sie besitzen alle relativ hohe Schmelzpunkte. Beim längeren Erhitzen über dem Schmelzpunkt werden die Schmelzen wieder fest, eine Erscheinung, die vielleicht mit der Bildung von 1,3,5-Triazinen zusammenhängt.

Aus Acetylmercaptoacetonitril und α,β -Dichlorpropion­säuremethylester erhielten wir das 3-Hydroxy-2-cyano-thiophen (XIII) in ca. 60 %iger Ausbeute. Die Substanz wurde aus Methanol/Wasser in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 116° erhalten. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist hellgrün und schlägt bei Zusatz von Wasser nach dunkelgrün um.

Das 3-Hydroxy-2-cyano-5-methyl-thiophen (XIV) stellten wir aus α,β -Dichlorbuttersäuremethylester und dem er­wähnten Nitril in 70 %iger Ausbeute dar. Es läßt sich ebenfalls aus Methanol/Wasser umkristallisieren und wird so in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 157° er­halten. Eisen(III)-chlorid-Reaktion wie bei XIII.

Durch Umsetzung von α,β -Dibrombernsteinsäuredimethyl­ester und Acetylmercaptoacetonitril gewannen wir in 70 %iger Ausbeute das 3-Hydroxy-2-cyano-5-carbomethoxy-thiophen (XV). Aus Methanol/Wasser kristallisiert es in farblosen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 183°.

Eisen(III)-chlorid-Reaktion wie bei XIII.

Schließlich synthetisierten wir noch aus α,β -Dibromhydro­zimtsäureäthylester und dem Nitril das 3-Hydroxy-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XVI) in 60 %iger Ausbeute. Die Ver­bindung kristallisiert aus Methanol/Wasser in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 176°. Sie zeigt die gleiche Eisen(III)-chlorid-Reaktion wie XIII.

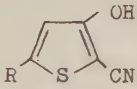
II. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

Diese Reaktionen führten wir analog den entsprechenden Umsetzungen im vorhergehenden Abschnitt durch.

So konnten wir jeweils aus Acetylmercaptoacetonitril mit α -Chloracrylsäuremethylester XIII in 60 %iger Ausbeute, mit α -Chlorcrotonsäuremethylester XIV in einer Ausbeute von 70 % und mit α -Brommaleinsäuredimethylester XV in ebenfalls 70 %iger Ausbeute darstellen.

Tabelle III

3-Hydroxy-2-cyano-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	FeCl ₃ Reaktion in Methanol
R = H (XIII)	farblose Nadeln	116°	60 %	hellgrün
R = CH ₃ (XIV)	farblose Nadeln	157°	70 %	hellgrün
R = COOCH ₃ (XV)	farblose Nadeln	183°	70 %	hellgrün
R = C ₆ H ₅ (XVI)	farblose Nadeln	176°	60 %	hellgrün

D. Darstellung von 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophenen.

I. Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit α , β -Dihalogen-carbonsäureestern.

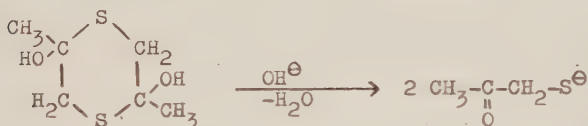
1. Allgemeines.

Das 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian wurde erstmals von O. HROMATKA und E. ENGEL¹³⁾ 1948 erwähnt. Sie wollten das Acetonylmercaptan darstellen, erhielten aber statt

dessen aus Chloraceton mit wässriger NaSH-Lösung bei etwa 0° das durch Dimerisierung stabilisierte 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, das schon B. GROTH⁵⁾ 1926 in seiner Dissertation beschrieben hatte.

Aber erst 1955 scheinen die Arbeiten von R. HABERL und MITARBEITER¹⁴⁾ endgültig Klarheit über die Bildung und die Struktur gebracht zu haben.

Für uns ergab sich nun die wichtige Erkenntnis, daß dieses Dithian in der Lage ist im alkalischen Medium in die monomere Form aufzuspalten und entsprechend zu reagieren:

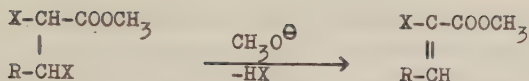


So konnte bereits E. ROSE³⁾ einige Additionsreaktionen an dreifach ungesättigte Carbonsäureester durchführen, wobei sich das Dithian als monomeres Mercaptoaceton umsetzen ließ. Wir versuchten nun das 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in Form des Mercaptoacetons im alkalischen Medium mit α,β-Dihalogencarbonsäureestern bzw. mit α-Halogen-α,β-ungesättigten Carbonsäureestern umzusetzen und nachfolgend Ringschluß zu 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophenen durchzuführen.

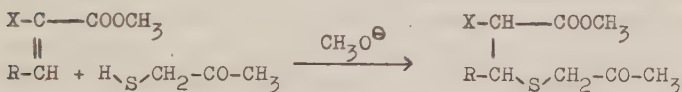
2. Reaktionsmechanismus.

Der Reaktionsmechanismus dürfte im Grundsätzlichen mit dem auf den Seiten 8 bis 10 beschriebenen Mechanismus übereinstimmen. Hier sollen nur die einzelnen Zwischenstufen kurz skizziert werden.

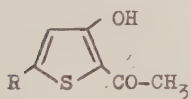
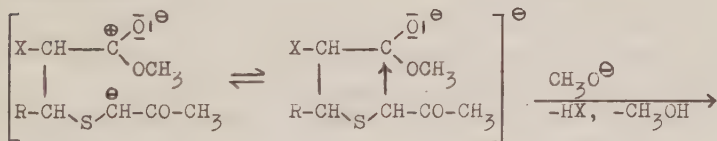
Zunächst wird auch hier unter dem Einfluß von Methylat aus den α,β-Dihalogencarbonsäureestern Halogenwasserstoff abgespalten:



Der zweite Schritt besteht darin, daß das 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian nach Aufspaltung in das monomere Mercaptoacetone eine basenkatalysierte Addition an die Doppelbindung der α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureester eingeht:



Die dabei intermediär gebildeten halogenhaltigen Thioäther bilden dann durch Cyclisierung und nachfolgender Halogenwasserstoffabspaltung die β -Hydroxy-2-acetylthiophene:

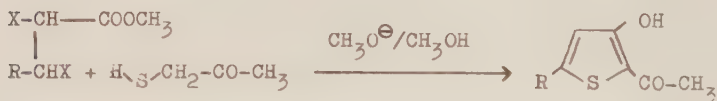


3. Addition und Ringschluß zu den β -Hydroxy-2-acetylthiophenen.

Die Reaktionen des 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians erwiesen sich ungleich schwieriger als die entsprechenden Umsetzungen mit Thioglycolsäuremethylester. Wir konnten erst nach einer Reihe von Versuchen die Bedingungen ermitteln, die eine einigermaßen befriedigende Ausbeute der Ringschlußprodukte sicherten.

Bei unseren Versuchen wechselten wir sowohl die Lösungsmittelmenge als auch die Reaktionstemperaturen. Ebenso variierten wir das Zusammengeben der Komponenten. So

konnten wir feststellen, daß die günstigste Temperatur bei etwa -15° liegt. Bei dieser Temperatur wird die zu Beginn der Reaktion auftretende starke Wärmetönung gut abgeführt, sodaß Verharzungen weitgehend vermieden werden können. Die besten Ausbeuten konnten wir dann erreichen, wenn wir das Dithian in viel abs. Methanol vorlegten, einige Tropfen Natriummethylat-Lösung zur Aufspaltung des Dithians zfügten und dann gleichzeitig sowohl die Halogencarbonsäureester als auch die restliche 2n methanolische Natriummethylat-Lösung langsam und unter Rühren zutropften. Auf diese Weise wurde ein hoher Verdünnungsgrad gewährleistet, der sich als günstig erwies. Nach beendeter Reaktion wurde noch ca. zwei Stunden bei -10° stehen gelassen. Sämtliche Ansätze wurden in der Kälte mit verdünnter Essigsäure angesäuert, dann in viel Eiswasser eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Auszüge trockneten wir gut über Natriumsulfat und zogen das Lösungsmittel in der Kälte ab. Bei XVII und XVIII erhielten wir ein noch flüssiges Rohprodukt, während XIX fest anfiel. Nach diesem Reaktionsverlauf wurden folgende Ringschlußprodukte erhalten:



R = H ; X = Cl (XVII)

R = CH₃ ; X = Cl (XVIII)

R = COOCH₃; X = Br (XIX)

Aus α,β -Dichlorpropionsäuremethylester und Mercaptoaceton konnten wir das 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XVII) in etwa 35 %iger Ausbeute darstellen. Dabei ist zu beachten, daß die im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen genau eingehalten werden. Die Verbindung kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 51° aus Methanol. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine blauviolette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rotviolett übergeht.

Auch die Umsetzung von α,β -Dichlorbuttersäuremethylester mit Mercaptoaceton bereitete noch Schwierigkeiten. Das 3-Hydroxy-2-acetyl-5-methyl-thiophen (XVIII) erhielten wir als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 74° in 45 %iger Ausbeute. Die Substanz läßt sich aus Methanol umkristallisieren und gibt mit methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine blauviolette Färbung, die mit wenig Wasser nach rotviolett umschlägt.

Relativ leicht konnte das 3-Hydroxy-2-acetyl-5-carbomethoxythiophen (XIX) aus α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und Mercaptoaceton in 70 %iger Ausbeute synthetisiert werden. Die Substanz kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln und besitzt einen Schmelzpunkt von 113° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine bleibende Rotfärbung. Stark verdünnte methanolische Lösungen geben auf Zusatz von Leitungswasser oder verdünnter Natronlauge eine intensiv grüne Fluoreszenz.

II. Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

Die Ringschlußreaktionen von α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern mit 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian erwiesen sich genau so schwierig wie mit den α,β -Dihalogen-carbonsäureestern. Wir kamen auch hier nur dadurch zu einigermaßen brauchbaren Ausbeuten wenn wir ebenfalls bei Temperaturen um -15° arbeiteten.

Das Dithian wurde in abs. Methanol vorgelegt und bis zu dessen Auflösung mit einigen Tropfen 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung vorsichtig versetzt. Dann tropften wir unter Rühren langsam die ungesättigten Halogen-carbonsäureester und das restliche Natriummethylat zu. Die Reaktionslösung wurde ca. zwei Stunden bei -10° weitergerührt und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

So konnten wir aus α -Chloracrylsäuremethylester das 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XVII) in 35 %iger Ausbeute, aus α -Chlorcrotonsäuremethylester das 3-Hydroxy-2-acetyl-5-methyl-thiophen (XVIII) in 40 bis 45 %iger Ausbeute und aus α -Brommaleinsäuredimethylester das 3-Hydroxy-

2-acetyl-5-carbomethoxy-thiophen (XIX) in 70 %iger Ausbeute darstellen.

III. Umsetzung von Acetylmercaptoaceton mit α -Chlor-acrylsäuremethylester.

1. Allgemeines.

Die Verwendung des 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians bedeutete für uns einen Ersatz für das in freiem Zustande nicht bekannte Mercaptoaceton. Nachdem wir gefunden hatten, daß sich geeignete Acetylmercaptoverbindungen bei unseren Ringschlußreaktionen in alkalischem Medium wie die entsprechenden freien Mercaptane umsetzen ließen, verwendeten wir anstelle des erwähnten Dithians das Acetylmercaptoaceton. Diese Verbindung, die bereits MASAKI OHTA¹⁵⁾ beschrieb, erhielten wir aus Chloraceton und Thioessigsäure in Pyridin. Sie besitzt gegenüber dem Dithian den Vorteil, daß sie wesentlich leichter dargestellt werden kann und außerdem gut haltbar ist:



2. Addition und Ringschluß zum 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen.

Um zu zeigen, daß Acetylmercaptoaceton prinzipiell anstelle des nicht bekannten Mercaptoacetons verwendet werden kann, führten wir eine Umsetzung mit α -Chloracrylsäuremethylester durch. Auch hier erwiesen sich die erwähnten Reaktionsbedingungen als am zweckmäßigsten. Die beiden Komponenten legten wir vor und tropften unter Rühren bei -15° die 2n methanolische Natriummethylatlösung zu. Die weitere Durchführung sowie die Aufarbeitung erfolgte in gewohnter Weise.

Die Ausbeute an 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XVII) lag bei 35 %.

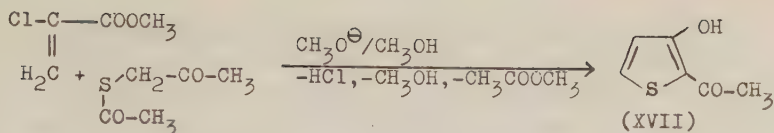
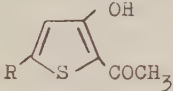


Tabelle IV

3-Hydroxy-2-acetyl-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	FeCl ₃ -Reaktion in Methanol
R = H (XVII)	farblose Nadeln	51°	35 %	blau-violett
R = CH ₃ (XVIII)	farblose Nadeln	74°	45 %	blau-violett
R = COOCH ₃ (XIX)	farblose Nadeln	113°	70 %	rot

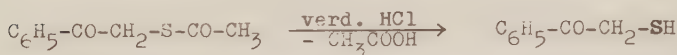
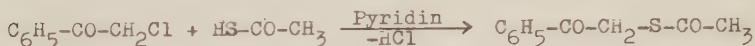
E. Darstellung von 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXI).

I. Umsetzung von Phenacylmercaptan mit α,β-Dichlorpropionsäuremethylester.

1. Allgemeines.

Dieses Mercaptan wurde erstmals von B. GROTH⁵⁾ dargestellt. Versuche, das Phenacylmercaptan durch Umsetzung von wässriger NaSH-Lösung mit ω-Chloracetophenon in der Kälte zu gewinnen, sind schwer kontrollierbar, da sich als Hauptprodukt meist das Diphenacylsulfid bildet.

In unserem Laboratorium entwickelten H. FIESSELMANN und R. RIPPEL⁶⁾ eine neue Darstellungsmethode bei der sie ω -Chloracetophenon und Thioessigsäure in Pyridin umsetzten und das entstandene ω -Acetylmercaptoacetophenon mit 2n Salzsäure verseiften :



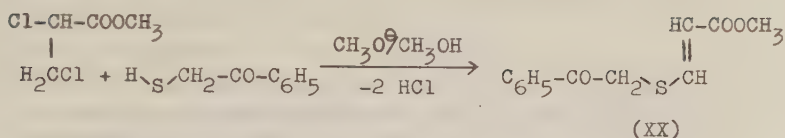
Sie erhielten so das Phenacylmercaptan in einer Ausbeute von 40 %. Durch weitere Versuche konnten wir auch hier zeigen, daß sich die Acetylmercaptoverbindung ohne vorhergehende Verseifung direkt in alkalischem Medium anstelle des freien Mercaptans einsetzen ließ.

Wir versuchten nun das Phenacylmercaptan und das ω -Acetylmercaptoacetophenon an α,β -Dichlorpropionsäuremethylester zu addieren, nachdem ersteres bereits von E. ROSE³⁾ und H. PFEIFFER⁴⁾ mit dreifach ungesättigten Carbonsäureestern umgesetzt worden war.

2. Umsetzung bei -20°.

Bei der Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen für die Darstellung des β -Hydroxy-2-benzoyl-thiophens führten wir auch Umsetzungen bei -20° durch. Wir gaben äquivalente Mengen Phenacylmercaptan und α,β -Dichlorpropionsäuremethylester in abs. Methanol vor und tropften die zum Ringschluß nötige Natriummethylat-Lösung langsam zu und ließen eine Stunde nachreagieren. Nach dem üblichen Aufarbeiten isolierten wir eine farblose kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 93°. Sie gab keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und war nicht mit dem von H. PFEIFFER beschriebenen β -Hydroxy-2-benzoyl-thiophen identisch. Die Vermutung, daß bei unserer Reaktionstemperatur kein Ringschluß eingetreten war, sondern nur Chlorwasserstoffabspaltung und Addition an die Doppelbindung zum β -Phenacylmercaptoacrylsäuremethylester (XX) stattfand, wurde durch die

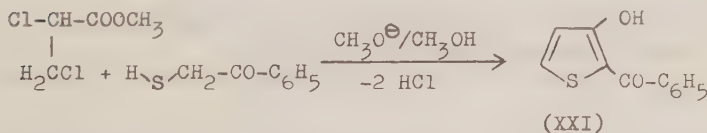
Analysenergebnisse bestätigt:



Wahrscheinlich entstand bei dieser Umsetzung nur die trans-Form, da bei einer anschließenden Behandlung mit überschüssigem Natriummethylat kein Ringschlußprodukt erhalten werden konnte.

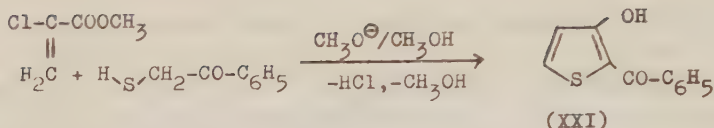
3. Umsetzung bei 0°.

Um das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXI) darzustellen, führten wir die Reaktion bei 0° durch. Die beiden Komponenten lösten wir in abs. Methanol, tropften unter Rühren 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu und ließen über Nacht stehen. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fiel XXI in Form gelbbrauner Flocken an, die aus Methanol umkristallisiert in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 62° erhalten werden konnten und mit methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine bleibende Rotviolett-färbung zeigten. Die Ausbeute lag bei ca. 50 %.



II. Umsetzung von Phenacylmercaptan mit α-Chloracrylsäuremethylester.

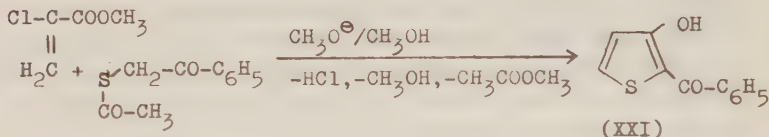
Auch diese Reaktion wurde bei 0° durchgeführt. Wir lösten die beiden Komponenten in abs. Methanol und tropften die 2n methanolische Natriummethylat-Lösung langsam und unter Rühren zu:



Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen erhielten wir in ebenfalls 50 %iger Ausbeute.

III. Umsetzung von ω -Acetylmercaptoacetophenon mit α -Chloracrylsäuremethylester.

Wie erwartet, konnte auch diese Verbindung direkt für Ringschlußreaktionen eingesetzt werden. XXI erhielten wir unter den erwähnten Bedingungen ebenfalls in 50 %iger Ausbeute:



F. Darstellung von 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen.

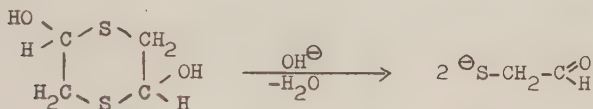
I. Umsetzungen von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit α, β -Dihalogen-carbonsäureestern.

1. Allgemeines.

Dieses Dithian wurde erstmals von G. HESSE und I. JOERDER¹⁶⁾ 1952 über das Acetal des Mercaptoacetaldehyds erhalten. 1954 gelang es O. HROMATKA und R. HABERL¹⁷⁾ das 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian direkt aus Chloracetaldehydhydrat und wässriger NaSH-Lösung zu gewinnen. Diese Methode konnten H. FIESSELMANN und E. ROSE³⁾ verbessern, indem sie eine wässrige NaSH-Lösung bei -5° mit einer wässrigen Chloracetaldehyd-Lösung umsetzten. Man erhält so die Verbindung in 85 %iger Ausbeute direkt aus der

Reaktionslösung als kristallines Pulver vom Schmelzpunkt 140-145°. Sie kann ohne weitere Reinigung für die Umsetzungen verwendet werden.

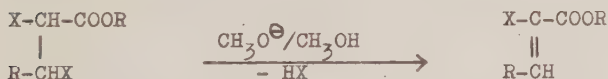
Das 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian, das Dimere des nicht bekannten Mercaptoacetaldehyds, spaltet nun bei Zusatz von Alkali in die monomere Form auf und kann somit Ringschlußreaktionen mit α,β -Dihalogen-carbonsäureestern bzw. mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern zu 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen eingehen:



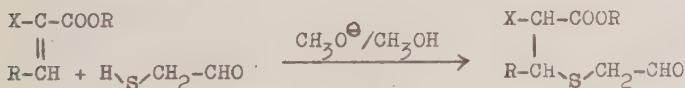
2. Reaktionsmechanismus.

Im Prinzip laufen diese Reaktionen nach dem bereits erwähnten Schema ab (siehe Seite 8 bis 10). Wir skizzieren hier nur den Weg über die einzelnen Zwischenstufen.

In erster Stufe wird aus den α,β -Dihalogen-carbonsäureestern mittels Natriummethylat Halogenwasserstoff abgespalten unter Bildung von α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern:

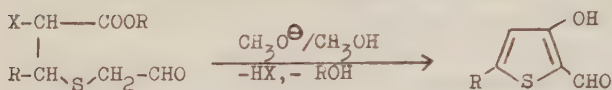


An diese lagert sich der aus dem 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian im alkalischen Medium gebildete Mercaptoacetaldehyd an die Doppelbindung an:



Der als Zwischenprodukt anzunehmende α -Halogen- β -[formylmethylmercapto]-carbonsäureester bildet dann unter Cyclisierung und nachfolgender Halogenwasserstoffabspaltung

die entsprechenden 5-Hydroxy-2-formyl-thiophene:



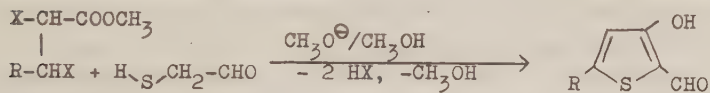
3. Addition und Ringschluß zu den 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen.

Waren die Umsetzungen des 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians schon nicht mehr so einfach durchführbar, so schien es anfangs ziemlich aussichtslos mit Hilfe des 2,5-Dihydroxy-1,4-dithians einigermaßen brauchbare Synthesen zu entwickeln. Auch hier waren zahlreiche Versuche nötig um vor allen die geeignete Reaktionstemperatur zu finden. Diese mußte so liegen, daß einmal der Ringschluß noch stattfinden und zum andern Verharzung weitgehend vermieden werden konnte. Wir fanden, daß die Temperatur von -25° beiden Bedingungen in etwa gerecht wurde. Auch das Arbeiten in möglichst großer Verdünnung erwies sich als unerlässlich. Ein wichtiger Faktor war weiterhin die Reaktionsdauer. Schließlich mußte auch die Aufarbeitung und Isolierung der 3-Hydroxy-2-formylthiophene unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden. Diese Operationen wurden solange als möglich in der Kälte vorgenommen.

Zu einer methanolischen Suspension von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian wurden zunächst einige Tropfen 2n methanolische Natriummethylat-Lösung bei -25° bis zu dessen Auflösung zugegeben und dann gleichzeitig sowohl die Halogencarbonsäureester als auch die restliche Natriummethylat-Lösung langsam und unter Rühren zugetropft. Nach etwa einstündigem Nachreagieren bei -20° kühlten wir auf -30° ab und säuerten unter Rühren mit Eisessig an. Die sauren Reaktionslösungen tropften wir in Eiswasser ein, das von außen mit einer Eis/Kochsalzmischung gut gekühlt war. Bei diesen Vorgängen schieden sich teilweise harzige Klumpen ab, die aber bei guter Kühlung gering gehalten

werden konnten. Die eiskalten Lösungen wurden wegen der guten Löslichkeit der Aldehyde in Methanol/Wasser weiter mit viel Eiswasser versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Diese Lösungen trockneten wir gut über Natriumsulfat und zogen das Lösungsmittel in der Kälte im Vakuum ab.

Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen erhielten wir folgende 3-Hydroxy-2-formyl-thiophene:



R = H ; X = Cl (XXII)

R = CH₃ ; X = Cl (XXIII)

R = COOCH₃ ; X = Br (XXIV)

Das 3-Hydroxy-2-formyl-thiophen (XXII), das als Grundkörper dieser Stoffklasse und als Thiophenanalogon des Salicylaldehyds betrachtet werden kann, wurde aus α,β -Dichlorpropionsäuremethylester und Mercaptoacetaldehyd in 8 %iger Ausbeute dargestellt. Die Reaktion erwies sich experimentell als sehr schwierig. Zahlreiche Versuche verliefen ergebnislos und anfangs wurden nur unbrauchbare Harze erhalten. Schließlich gelang es aber doch mittels Sublimation an der Ölpumpe bei Raumtemperatur aus den zähflüssigen Schmierölen den Aldehyd in Form feuchter Kristalle zu isolieren. Diese wurden auf einem Tonteller getrocknet und zur weiteren Reinigung wiederum mehrmals sublimiert. Die sublimierten Nadeln schmelzen bei 86° und geben in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende weinrote Färbung.

Bei der Synthese des 3-Hydroxy-2-formyl-5-methyl-thiophens (XXIII) aus α,β -Dichlorbuttersäuremethylester und dem Mercaptoacetaldehyd erhielten wir ein gelblichbraunes festes Rohprodukt, das durch Sublimation gereinigt wurde. Der Aldehyd sublimiert in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 95° und läßt sich in 50 %iger Ausbeute darstellen.

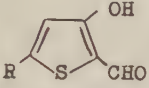
Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tritt eine bleibende Rotfärbung auf.

Bereits von E. ROSE³⁾ wurde das 3-Hydroxy-2-formyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXIV) dargestellt. Wir gewannen XXIV aus α , β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und Mercaptoacetaldehyd in ca. 55 %iger Ausbeute. Die Verbindung sublimiert in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 163° und kann durch mehrfache Sublimation an der Ölpumpe bei 40 bis 45° gereinigt werden. Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol zeigt die Substanz eine bleibende Rotfärbung. Selbst stark verdünnte methanolische Lösungen zeigen auf Zusatz von Leitungswasser bzw. von verdünnter Natronlauge eine intensiv grüne Fluoreszenz.

II. Umsetzungen von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit α -Halogen- α , β -ungesättigten Carbonsäureestern.

Auch hier gelangen uns die Ringschlußreaktionen nur bei Berücksichtigung der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Schwierigkeiten. Wir konnten also im Prinzip unter den angegebenen Reaktionsbedingungen arbeiten. So erhielten wir jeweils aus Mercaptoacetaldehyd mit α -Chloracrylsäuremethylester das 3-Hydroxy-2-formylthiophen (XXII) in 10 %iger Ausbeute, mit α -Chlorcrotonsäuremethylester das 3-Hydroxy-2-formyl-5-methylthiophen (XXIII) in 50 %iger Ausbeute und mit α -Brommaleinsäuredimethylester das 3-Hydroxy-2-formyl-5-carbomethoxythiophen (XXIV) in 55 %iger Ausbeute.

Tabelle V
3-Hydroxy-2-formyl-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	FeCl ₃ - Reaktion in Methanol
R = H (XXII)	farblose Nadeln	86°	8-10 %	wein- rot
R = CH ₃ (XXIII)	farblose Nadeln	95°	50 %	rot
R = COOCH ₃ (XXIV)	farblose Nadeln	163°	55 %	rot

G. Darstellung von 3-Amino-2-cyano-thiophenen.

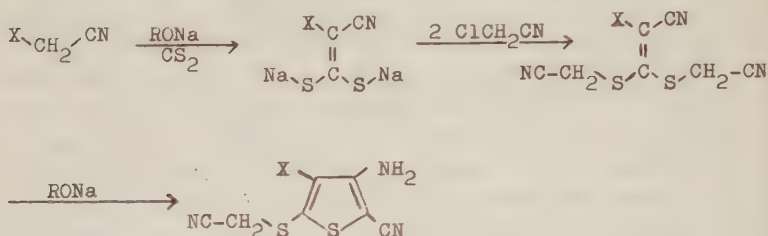
I. Umsetzungen von Acetylmercaptoacetonitril mit
α-Halogen-α,β-ungesättigten Nitrilen.

1. Allgemeines.

Die glatten Umsetzungen des Acetylmercaptoacetonitrils mit α,β-Dihalogen-carbonsäureestern bzw. mit α-Halogen-α,β-ungesättigten Carbonsäureestern zu den 3-Hydroxy-2-cyano-thiophenen veranlaßten uns, auch Reaktionen mit α-Halogen-α,β-ungesättigten Nitrilen durchzuführen um zu den bisher noch wenig bekannten 3-Amino-2-cyano-thiophenen zu gelangen.

Einige 3-Amino-2-cyano-thiophene wurden erst in jüngster Zeit von R. GOMPPER und MITARBEITERN¹⁸⁾ beschrieben. Sie stellten aus den Alkalisalzen CH-acider Verbindungen und Schwefelkohlenstoff Salze von Dithiocarbonsäuren dar, die durch zweifache Alkylierung mit Chloracetonitril am

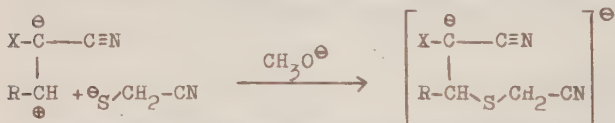
Schwefel in Keten-mercaptale übergeführt wurden. Bei Zugabe von Natriummethylat, Natronlauge oder Ammoniak zu den alkoholischen Lösungen erfolgte bei Raumtemperatur Ringschluß zu den 3-Amino-2-cyano-thiophenen:



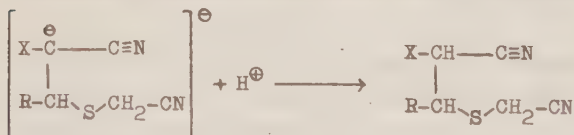
X = CN, COOR, CONH₂, C₆H₅

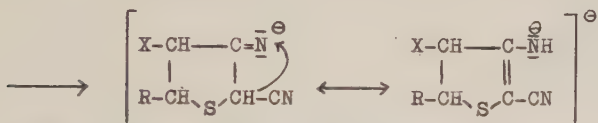
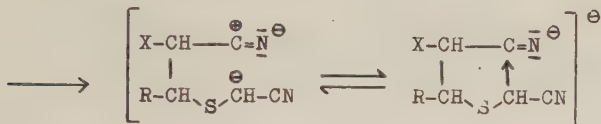
2. Reaktionsmechanismus.

Unter der Einwirkung von $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$ bildet sich einmal aus dem Acetylmercaptoacetonitril das nucleophile Anion $^\ominus\text{S}-\text{CH}_2-\text{CN}$, das sich ebenfalls durch Methylat katalysiert an das positiv polarisierte Kohlenstoffatom der Doppelbindung des α -Halogen- α,β -ungesättigten Nitrils addiert:

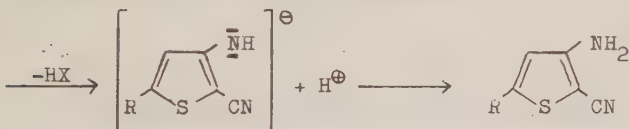


Das so gebildete basische Carbanion geht dann unter Protonierung in einen Thioäther über. Bei der nachfolgenden Ringschlußreaktion dieses Thioäthers entsteht wiederum ein Carbanion, das mit seinem negativ geladenen C-Atom zum positiv polarisierten Kohlenstoffatom der CN-Gruppe intramolekular eine neue C-C-Bindung bildet:





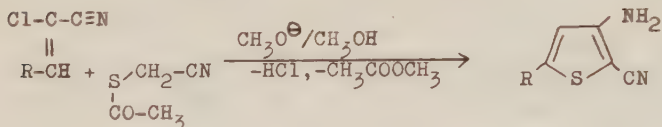
Dabei stabilisiert sich die Iminform zur Aminostruktur und das resonanzstabilisierte Anion spaltet unter dem Einfluß von Methylat Halogenwasserstoff ab und geht unter Energiegewinn in das Thiophensystem über:



3. Addition und Ringschluss zu den 3-Amino-2-cyano-thiophenen.

Diese Reaktionen führten wir in abs. Methanol mittels 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung bei Temperaturen von -5 bis 0° durch. Die Methylatlösung wurde jeweils vorgelegt und zuerst das Acetylmercaptoacetonitril, gelöst in abs. Methanol, unter Rühren zugetropft. Nach einer Wartezeit von 30 Minuten fügten wir dann das entsprechende α -Halogen- α,β -ungesättigte Nitril, ebenfalls in abs. Methanol gelöst, tropfenweise zu. Nach beendeter Umsetzung wurde noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen. Bei der Aufarbeitung versetzten wir das Reaktionsgemisch mit viel Eiswasser und extrahierten mehrmals mit Äther. Die vereinigten Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die so dargestellten Aminonitrile blieben als gelb bis braun gefärbte kristalline Rohprodukte zurück.

Nach diesem Reaktionsverlauf stellten wir folgende 3-Amino-2-cyano-thiophene (XXV bis XXVII) her:



R = H (XXV)

R = CH₃ (XXVI)

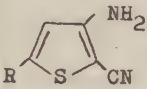
R = C₆H₅ (XXVII).

Das 3-Amino-2-cyano-thiophen (XXV) konnten wir aus α-Chloracrylnitril und Acetylmercaptoacetonitril in 25 bis 30 %iger Ausbeute darstellen. Aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 44° erhalten. Sie geben eine orangefarbene Fichtenspanreaktion.

Aus α-Chlorcrotonsäurenitril und Acetylmercaptoacetonitril erhielten wir das 3-Amino-2-cyano-5-methylthiophen (XXVI) in 62 %iger Ausbeute. Die Verbindung wurde durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 103° isoliert. Die Fichtenspanreaktion zeigt orange Farbe.

Die Darstellung des 3-Amino-2-cyano-5-phenylthiophens (XXVII) gelang uns aus α-Chlorzintsäurenitril und Acetylmercaptoacetonitril in einer Ausbeute von 75 %. Aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurden schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmelzpunkt 178° erhalten. Sie zeigen ebenfalls eine orangefarbene Fichtenspanreaktion.

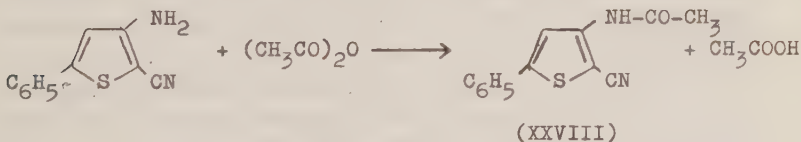
Tabelle VI
3-Amino-2-cyano-thiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	Fichten-span-Reaktion
R = H (XXV)	farblose Nadeln	44°	25-30 %	orange
R = CH ₃ (XXVI)	farblose Nadeln	103°	62 %	orange
R = C ₆ H ₅ (XXVII)	gelbe Nadeln	178°	75 %	orange

II. Reaktionen mit 3-Amino-2-cyano-thiophenen.

1. 3-Acetylamino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVIII).

Am Beispiel des 3-Amino-2-cyano-5-phenyl-thiophens (XXVIII) zeigten wir, daß die Basizität der Aminogruppe noch stark genug ist, daß kurzes Erwärmen mit Essigsäureanhydrid auf 80 bis 90° genügte, um das 3-Acetylamino-Derivat (XXVIII) darzustellen:



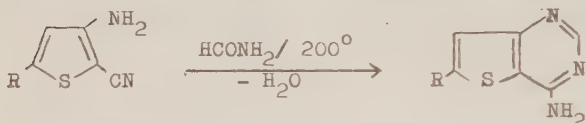
XXVIII wurde in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 204° durch Umkristallisieren aus Methanol erhalten.

2. Thieno[3,2-d]pyrimidine.

Thieno[3,2-d]pyrimidine wurden erst in letzter Zeit von R. GOMPPER und MITARBEITER¹⁸⁾ beschrieben. Diese Autoren setzten die von ihnen dargestellten 3-Amino-2-cyanothiophene mit Formamid um.

Thieno[2,3-d]pyrimidine und Thieno[3,4-d]pyrimidine sind als Zwischenprodukte für die Synthese von Thiophenanalogen des gegen Malaria wirksamen Hydrangea-Alkaloids von B. R. BAKER und MITARBEITER¹⁹⁾ hergestellt worden.

Auch wir konnten die von uns dargestellten 3-Amino-2-cyanothiophene durch vierstündiges Erhitzen auf 190 bis 200° in Formamid in Thieno[3,2-d]pyrimidine überführen:



R = H (XXIX)

R = CH₃ (XXX)

R = C₆H₅ (XXXI)

Nach dem Erkalten fielen die entsprechenden Pyrimidine kristallin aus und wurden abgesaugt. Das 4-Amino-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXIX) wurde durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt und schmilzt bei 223°. Das 4-Amino-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXX) vom Schmelzpunkt 225° und das 4-Amino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXXI) vom Schmelzpunkt 283° reinigten wir durch Sublimation an der Ölpumpe.

Aus XXXI erhielten wir durch kurzes Aufkochen mit Essigsäureanhydrid das 4-Acetylamino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXXII) vom Schmelzpunkt 196°:

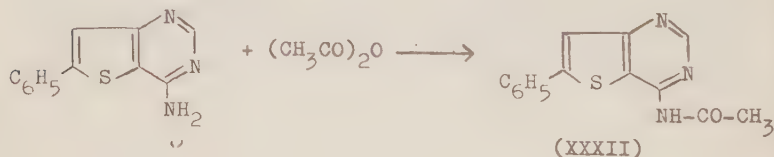
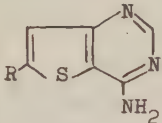


Tabelle VII
Thieno[3,2-d]pyrimidine.

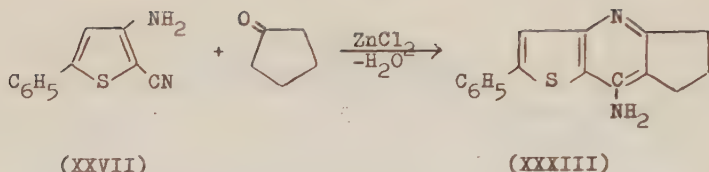
	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = H (XXIX)	farblose Nadeln	223°	60 %
R = CH ₃ (XXX)	farblose Nadeln	225°	63 %
R = C ₆ H ₅ (XXXI)	farblose Nadeln	283°	66 %

3. Reaktionen mit Carbonylverbindungen mit einer α -ständigen Methylengruppe.

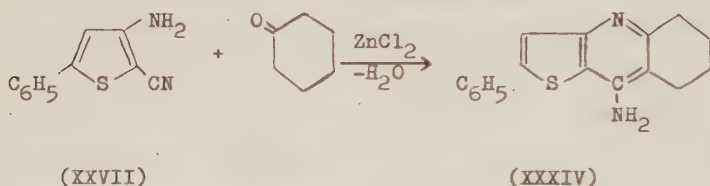
J. A. MOORE und L. D. KORNREICH²⁰⁾ beschrieben eine Synthese von 5-Aminotetrahydroacridin. Sie erhitzen Anthranilsäurenitril mit einer äquivalenten Menge wasserfreien Zinkchlorids in Cyclohexanon.

Da unsere 3-Amino-2-cyano-thiophene Analoga des Anthranilsäurenitrils sind, führten wir mit diesen Umsetzungen mit Cyclopentanon, -hexanon und -heptanon sowie mit Acetessigester und mit Cyclopentanoncarbonsäureester durch.

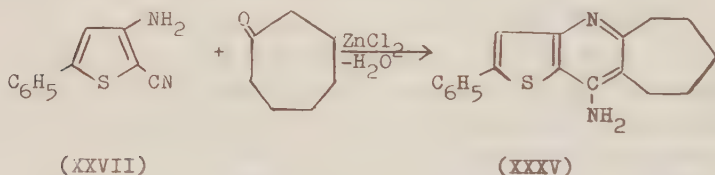
So erhielten wir aus XXVII mit Cyclopentanon in 70 %iger Ausbeute das 2-Phenyl-8-amino-5H-6,7-dihydro-cyclopenta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXIII) vom Schmelzpunkt 229°:



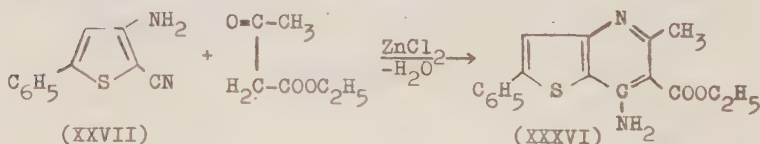
Mit Cyclohexanon und XXVII stellten wir das 2-Phenyl-9-amino-5,6,7,8-tetrahydro-cyclohexa[b]-thieno[3,2-b]-pyridin (XXXIV) in 75 %iger Ausbeute dar. Die Verbindung schmilzt bei 246°:



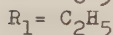
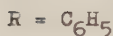
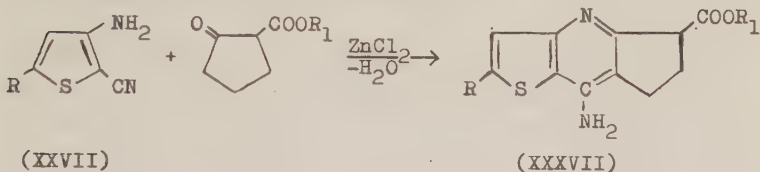
Schließlich ließ sich aus XXVII und Cycloheptanon das 2-Phenyl-10-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXV) mit dem Schmelzpunkt 219° in 75 %iger Ausbeute darstellen:



Aus Acetessigsäureäthylester und XXVII entstand das 2-Phenyl-5-methyl-6-carbäthoxy-7-amino-thieno[3,2-b]-pyridin (XXXVI) vom Schmelzpunkt 176° in 80 %iger Ausbeute:



Cyclopentanonecarbonsäureäthylester lieferte mit XXVII das 2-Phenyl-5-carbäthoxy-8-amino-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXVII) in einer Ausbeute von 60 %. Die Verbindung schmilzt bei 164°.

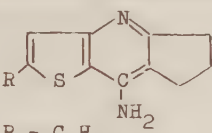
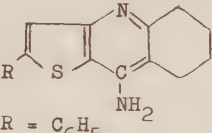
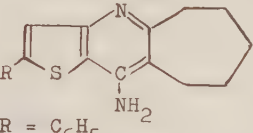
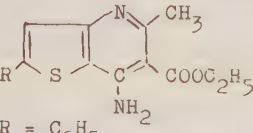
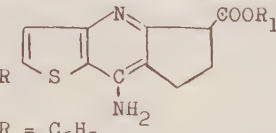


Wir gingen dabei so vor, daß wir das 3-Amino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVII) unter Zusatz einer äquivalenten Menge wasserfreien Zinkchlorids mit einem Überschuß der Carbonylverbindung fünf Minuten zum Sieden erhitzen. Nach dem Abkühlen schied sich zunächst ein 1:1-Komplex mit ZnCl₂ kristallin ab. Die freien Basen erhielten wir durch Behandeln der Komplexe mit kalter verdünnter Natronlauge, woraus sie sofort abgesaugt werden konnten. Die so dargestellten Verbindungen wurden aus Methanol umkristallisiert und in Form von farblosen Nadeln erhalten. Lediglich XXXVII kristallisierte aus Aceton in schwach gelben Nadeln.

Wir versuchten auch das N-Methylpyrrolidon unter den erwähnten Bedingungen umzusetzen, allerdings ohne Erfolg. Die Ausgangsprodukte wurden zurückerhalten.

Tabelle VIII

Kondensierte und substituierte Thieno[3,2-b]pyridine.

Verbindung	Kristall- form	Schmelz- punkt	Ausbeute
 $R = C_6H_5$ (XXXIII)	farblose Nadeln	229°	70 %
 $R = C_6H_5$ (XXXIV)	farblose Nadeln	246°	75 %
 $R = C_6H_5$ (XXXV)	farblose Nadeln	219°	75 %
 $R = C_6H_5$ (XXXVI)	farblose Nadeln	176°	80 %
 $R = C_6H_5$ $R_1 = C_2H_5$ (XXXVII)	gelbe Kristalle	164°	60 %

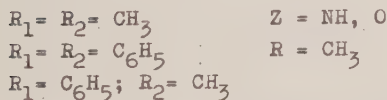
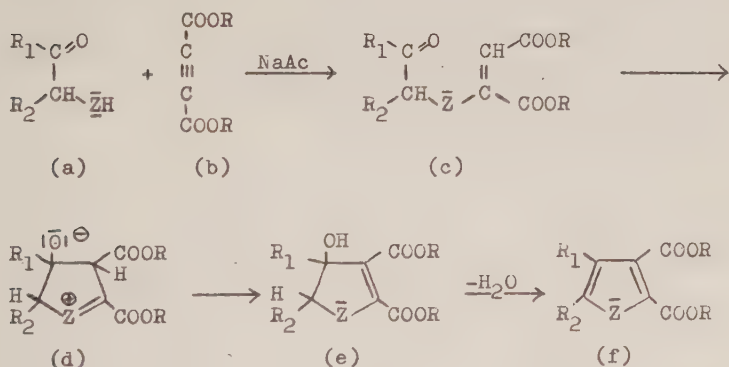
H. Darstellung von Thiophencarbonsäuren bzw. Thiophen-carbonsäureestern.

I. Umsetzungen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester.

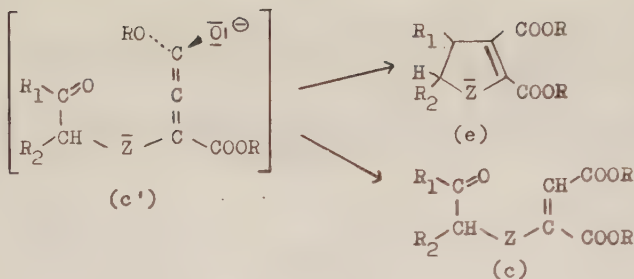
1. Allgemeines.

In den Arbeiten von J. B. HENDRICKSON und MITARBEITER²¹⁾ wurden Versuche zur Darstellung von Pyrrol- bzw. Furan-dicarbonsäuren beschrieben. Sie verwendeten α -Aminoketone bzw. α -Hydroxyketone als nucleophile Komponenten, führten primär in abs. Methanol mit Natriumacetat Michael-Addition an die Dreifachbindung von Acetylendicarbonsäureester und anschließend Ringschluß zu den entsprechenden Heterocyclen durch.

Die genannten Autoren gaben folgenden Reaktionsmechanismus an:



Dabei soll bei der Addition intermediär das Enolat (c') entstehen, welches entweder ringschließt zu (e) oder unter Bildung von (c) protoniert wird:



Im weiteren Verlauf ihrer Untersuchungen erwähnten sie ferner Umsetzungen Acetylendicarbonsäurediäthylester mit Mercaptoacetone bzw. mit Thioglycolsäureäthylester. Diese Reaktionen wurden schon früher von H. FIESSELMANN und E. ROSE³⁾ sowie von H. FIESSELMANN und P. SCHIPPRAK¹⁾ in unserem Laboratorium durchgeführt, wobei sie letztere in ihrer Publikation zitierten.

Die Tatsache, daß diese Umsetzungen nicht wie die eingangs erwähnten Versuche (Z = NH und O) über die analogen Zwischenstufen (d) und (e) verliefen, deuten diese Autoren mit der ungünstigen C=S-Doppelbindung in (d) bei Z = S, sodaß in diesem Falle das Additionsprodukt Dieckmann-Cyclisierung eingehen mußte:



bzw.:

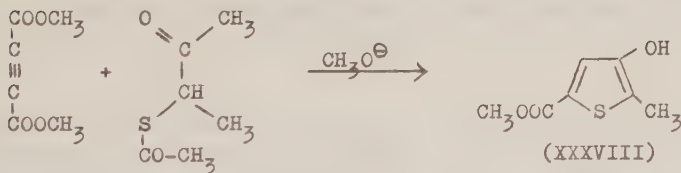


Nun scheinen uns aber die Vergleiche der Reaktionen einmal von α -Aminoketonen (wie α -Aminopropiophenon) und α -Hydroxyketonen (wie Benzoin) und zum andern von Mercaptoacetone und Thioglycolsäureester mit Acetylendicarbonsäureester nicht besonders günstig, da letztere im Gegensatz

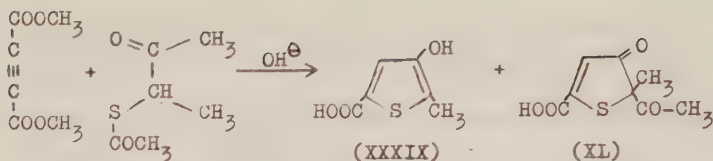
zu den ersteren eine aktive CH_2 -Gruppe besitzen und daher sowieso im besonderen Maße für eine Dieckmann-Kondensation geeignet sind.

Von H. FIESELMANN und A. REIS⁷⁾ sowie in der vorliegenden Arbeit wurden nun eine Reihe von Versuchen mit 2-Mercapto-butanon-(3) bzw. mit 2-Acetylmercaptobutanon-(3) und α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern bzw. Acetylen-dicarbonssäureester durchgeführt. Diese beiden Butanone be-sitzen nun ebenso wie die von J. B. HENDRICKSON und Mitarbb. verwendeten α -Aminoketone bzw. α -Hydroxyketone keine CH_2 -Gruppe mehr.

Bei der Umsetzung von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit Acetylendicarbonssäureester fanden wir eine bemerkenswerte Reaktion, die in ihrem Ablauf nicht mit den oben ange-führten Arbeiten übereinstimmt. In abs. Methanol und 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung erhielten wir aus beiden Komponenten das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbo-methoxy-thiophen (XXXVIII):



Diese Substanz wurde von H. FIESELMANN und A. REIS⁷⁾ sowie auch von uns noch auf anderem Wege dargestellt. Wir werden an entsprechender Stelle nochmals besonders auf diese Verbindung hinweisen (siehe Seite 62). Fährten wir dagegen die Reaktion in wässriger Natron-lauge durch, dann konnten zwei Verbindungen isoliert werden, einmal das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX) und zum andern das 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydrothiophen-3-on (XL):

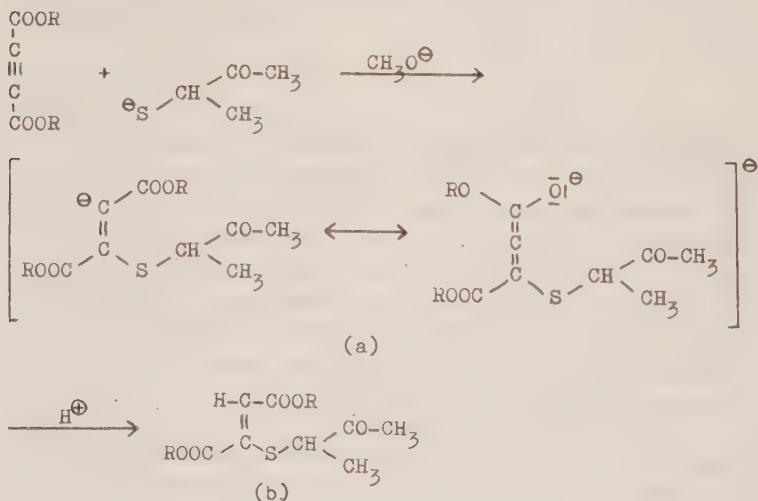


Im nächsten Abschnitt diskutieren wir die von uns angenommenen Reaktionsmechanismen etwas eingehender.

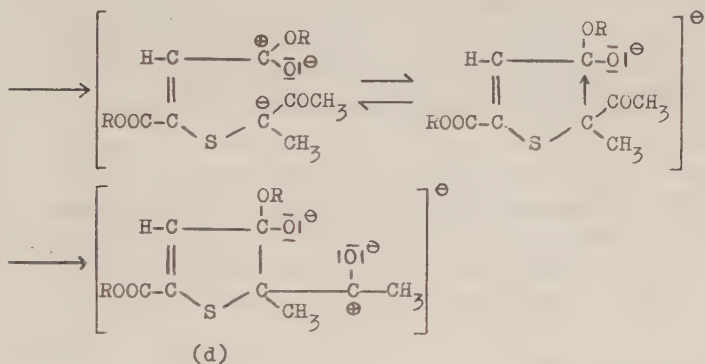
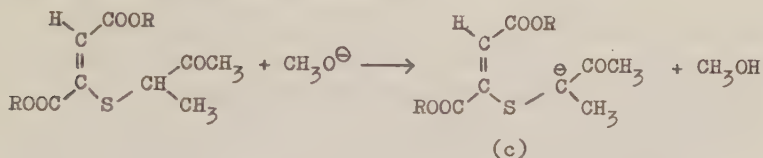
2. Reaktionsmechanismen.

a) Reaktionsablauf in methanolischer Natriummethylat-Lösung.

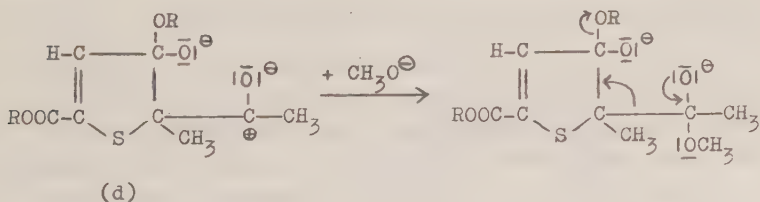
Unter dem Einfluß von $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$ addiert sich das nucleophile Anion $^\ominus\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ an die Dreifachbindung des Acetylendicarbonsäureesters so, daß die beiden Estergruppen trans-ständig werden. Das entstehende mesomere Anion (a) addiert wegen seines basischen Charakters das zunächst vom Katalysator aufgenommene Proton aus der SH-Gruppe und bildet intermediär das Addukt (b):

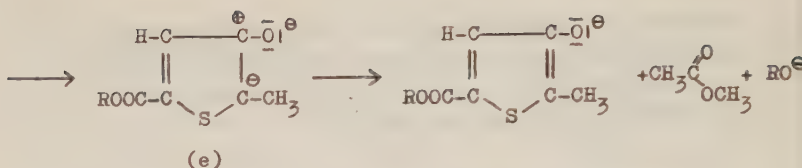


Mit Methylat entsteht dann aus (b) das Carbanion (c), dessen negativ geladenes C-Atom das Acyl-Kohlenstoffatom der COOR-Gruppe angreift, sodaß intramolekular eine neue C-C-Bindung entsteht:



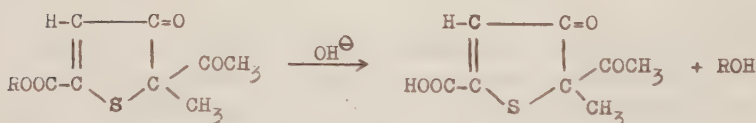
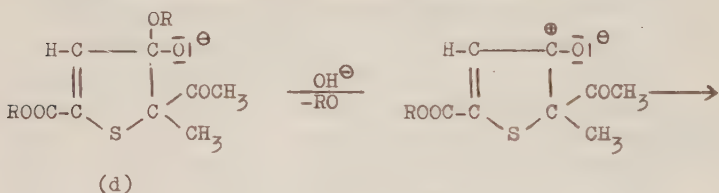
Dieses instabile Zwischenprodukt (d) addiert an die aufgerichtete Carbonylgruppe ein Methylat-Ion, wobei unter dem Einfluß des starken Alkalis der linke Rest anionisch abgespalten wird. Das Anion (e) enolisiert sich schließlich und geht in das energetisch begünstigte Thiophensystem über:





b) Reaktionsablauf in wässriger Natronlauge:

Der Reaktionsablauf in wässriger Natronlauge dürfte bis zum instabilen Zwischenprodukt (d) analog verlaufen. Dann kann offenbar zunächst der Alkoxyrest abgespalten werden und das entstehende 2-Methyl-2-acetyl-5-carbomethoxy-2,3-dihydrothiophen-3-on verseift werden:



3. Addition und Ringschluß.

a) mit 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung:

Acetylendicarbonsäuredimethylester und 2-Acetylmercaptobutanon-(3) lösten wir in abs. Methanol und tropften unter Rühren 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu. Das Reaktionsgemisch ließen wir über Nacht stehen, säuerten mit Essigsäure an und gossen auf Eiswasser. Dabei fielen gelbliche Kristalle aus die abgesaugt wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhielten wir das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXXVIII) als silberglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 136° in 80 %iger

Ausbeute. Die Sublimation der Verbindung ergab farblose Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt.

b) mit wässriger Natronlauge:

Hier wurde die ungefähr 5n Natronlauge vorgelegt und so stark abgekühlt, daß sie eben noch gerührt werden konnte. Dies war bei ungefähr -30 bis -35° der Fall. Dann tropften wir zunächst das 2-Acetylmercaptobutanon-(3) und schließlich den Acetylendicarbonsäureester zu. Wir rührten zwei Stunden bei der Reaktionstemperatur weiter und ließen über Nacht stehen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure rührten wir das Ganze in fein gestoßenes Eis ein. Das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX) konnte mit heißem Wasser extrahiert werden, während das 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydrothiophen-3-on (XL) unlöslich zurückblieb. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen erhielten wir XXXIX in 60 %iger Ausbeute in Form kristalliner Nadeln vom Schmelzpunkt 219° und XL in 10 %iger Ausbeute als kristalline Nadeln vom Schmelzpunkt 198° .

XL wurde mit Hilfe des IR-Spektrums (Abb. 1), sowie durch die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin identifiziert. Das so erhaltene Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon (XLII) wurde ebenfalls IR-spektroskopisch (Abb. 2) untersucht, um festzustellen, welche der beiden CO-Gruppen reagiert hatte.

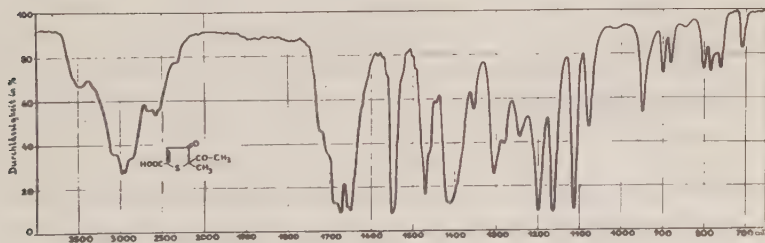


Abb.1 IR-Spektrum des 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydrothiophen-3-on (XL).

Als Stütze für die von uns angenommene Struktur des 2-Ethyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydrothiophen-3-on (XL) lassen sich aus dem IR-Spektrum (Abb.1) folgende Angaben machen:

Der Verlauf der breiten Bande zwischen 3500 und 2500 cm^{-1} zeigt die typische O-H-Valenzschwingung der COOH-Gruppe (H-Brücken) an. Die Spitzen bei 3000 cm^{-1} kann der C-H-Valenzschwingung in Konjugation zur C=C-Doppelbindung im Ring und die kleine Bande bei 2950 cm^{-1} der C-H-Valenzschwingung der CH_3 -Gruppe zugeordnet werden. Bei 1675 cm^{-1} findet sich eine Absorption, die der C=O-Valenzschwingung sowohl der COOH-Gruppe als auch der COCH_3 -Gruppe entspricht. Sie liegt etwas tiefer, da die C=O-Gruppe in der Carboxylgruppe in Konjugation zur C=C-Doppelbindung im Ring steht. Wesentlich scheint uns die Bande bei 1650 cm^{-1} . Sie dürfte der C=O-Valenzschwingung (ebenfalls in Konjugation zur C=C-Bindung im Ring) des Ringcarbonyls zugeordnet werden, da sie beim 2,4-Dinitrophenylhydrazon dieser Verbindung fehlt (siehe Abb.2). Schließlich befindet sich bei 1550 cm^{-1} eine Bande, die auf die C=C-Valenzschwingung in Konjugation zu den C=O-Gruppen sowohl der Carboxygruppe als auch des Ringcarbonyls hinweist. Die Bande bei 1410 cm^{-1} schreiben wir den C-H-Deformationsschwingungen der CH_3 -Gruppe zu.

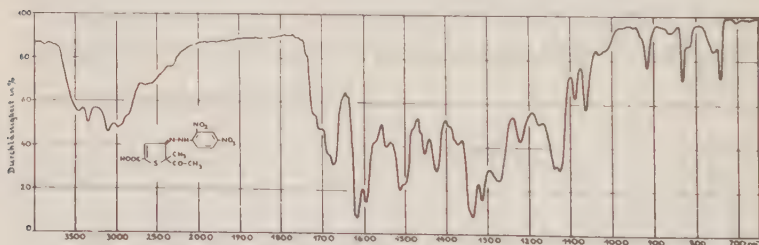


Abb.2 IR-Spektrum des 2,4-Dinitrophenylhydrazons (XLIII) von XL.

Das IR-Spektrum (Abb.2) des 2,4-Dinitrophenylhydrazons (XLII) von XL zeigt bei 3350 cm^{-1} die Absorption der N-H-Valenzschwingung. Der Verlauf wie bei XL zeigt, daß eine freie COOH-Gruppe vorhanden ist. Bei 1675 cm^{-1} tritt wiederum die C=O-Frequenz der Carboxylgruppe und der Acetylgruppe auf. Hingegen fehlt die Absorptionsbande bei 1650 cm^{-1} . Stattdessen findet sich bei 1615 cm^{-1} die C=N-Valenzschwingung, die infolge Konjugation zur C=C-Doppelbindung niedriger zu liegen kommt. Eine N-H-Deformationsschwingung liegt bei 1595 cm^{-1} . Die Absorption bei 1550 cm^{-1} kann der C=C-Valenzschwingung in Konjugation zu C=O in der Carboxylgruppe zugeordnet werden und die beiden Banden bei 1510 und 1340 cm^{-1} entsprechen den NO_2 -Gruppen.

II. Umsetzungen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.

1. Allgemeines.

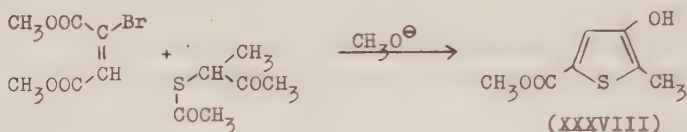
Wie bereits erwähnt, wurden von H. FIESELMANN und A. REIS⁷⁾ Umsetzungen von 2-Mercaptobutanon-(3) mit α,β -Dihalogen-carbonsäureestern bzw. mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern mit dem Ziele durchgeführt, Thiophencarbonsäuren darzustellen. Diese Arbeiten erwiesen sich als nicht besonders einfach und im Falle der Reaktion von α -Brommaleinsäuredimethylester mit dem erwähnten Mercaptan darüber hinaus als relativ unübersichtlich.

Unter den Bedingungen wie sie von A. REIS ausgearbeitet wurden, entstanden zwei Verbindungen. Die eine erwies sich als die gewünschte 2,3-Dimethylthiophendicarbonsäure-(4,5), die Natur der anderen Verbindung war vorerst unklar. Von ihr konnte auf chemischen Wege zunächst nur festgestellt werden, daß es sich um einen Ester handelte, der beim Verseifen eine ebenfalls unbekannte Säure lieferte. Um dieses Problem zu klären, führten wir Umsetzungen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Brommaleinsäuredimethylester durch. Sie werden im folgenden Abschnitt behandelt.

2. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Brommaleinsäuredimethylester.

a) in abs. Methanol mit 2n methanolischer Natrium- methylat-Lösung.

Diese Umsetzungen führten wir bei Temperaturen von -35 bis $+70^{\circ}$ durch. In allen Fällen wurde ausschließlich die von H. FIESSELMANN und A. REIS⁷⁾ bereits dargestellte Verbindung (XXXVIII) von zunächst unbekannter Struktur erhalten. Wie die weiter unten noch zu besprechenden Reaktionen sowie das IR-Spektrum zeigten, mußten wir folgenden Verlauf für unsere Versuche annehmen:



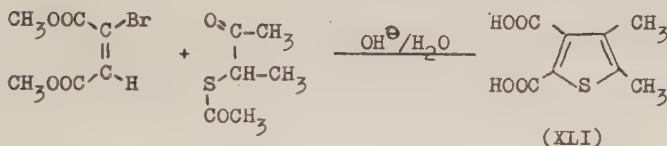
b) in wässriger 5n Natronlauge.

A. REIS konnte bei einer Temperatur von -60° auch die 2,3-Dimethylthiophendicarbonsäure-(4,5) darstellen. Es lag daher der Gedanke nahe, daß die Reaktionstemperatur einen mitbestimmenden Faktor im Bezug auf die Richtung dieser Umsetzungen spielen mußte. Des weiteren untersuchten wir auch den Einfluß des Lösungsmittels. Wir wählten 5n wässrige Natronlauge und kühlten diese soweit ab, daß sie eben noch gerührt werden konnte. Dies war bei etwa -30 bis -35° der Fall. Wurden die beiden Komponenten bei dieser Temperatur zur Reaktion gebracht, so wurde als einheitliches Produkt die 2,3-Dimethylthiophendicarbonsäure-(4,5) (XLI) vom Schmelzpunkt 211° in 45-50 %iger Ausbeute erhalten.

Unter Einhaltung der genauen Versuchsbedingungen scheint dieses Verfahren allgemein anwendbar zu sein, da auf diesem von uns gefundenen Weg in unserem Laboratorium

weitere Thiophendicarbonsäuren ohne Nebenreaktion dargestellt werden konnten.

Der Bruttovorgang unserer Synthese läßt sich wie folgt formulieren:



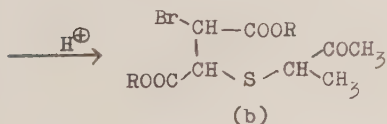
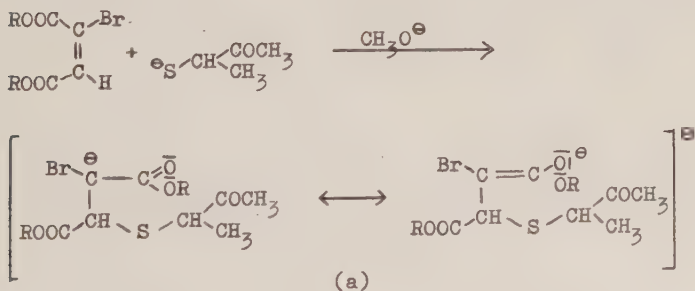
Bei Temperaturen oberhalb -25° entsteht hingegen wiederum das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX).

Die Reaktionsmechanismen dieser beiden Umsetzungen werden im folgenden Abschnitt näher erläutert.

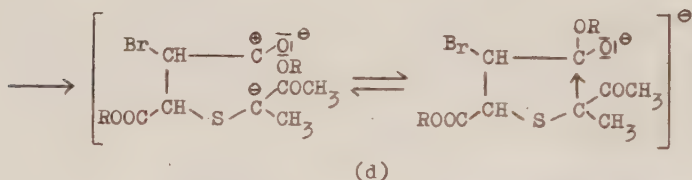
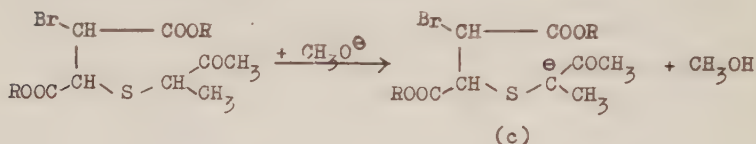
3. Reaktionsmechanismen.

ad a):

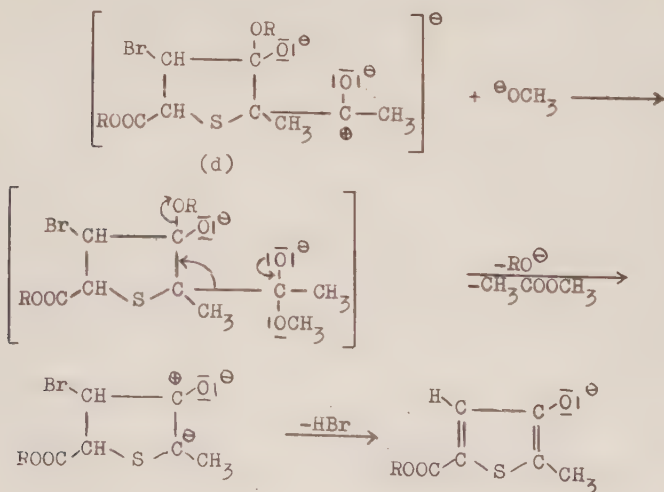
Unter dem Einfluß von $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$ addiert sich das nucleophile Anion $^\ominus\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ an die polarisierte Doppelbindung des α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureesters:



Das entstehende mesomere Anion (a) stabilisiert sich unter Aufnahme eines Protons zu einer an sich stabilen Zwischenstufe (b), die aber bei unseren Reaktionsbedingungen mittels Methylat das Carbanion (c) ausbildet, welches zum Ringschluß befähigt ist:



Hierbei bildet sich das instabile Zwischenprodukt (d), das an die aufgerichtete Carbonylgruppe ein CH_3O^- addiert und unter dem Einfluß des starken Alkalis wird dann der Ring anionisch abgespalten:

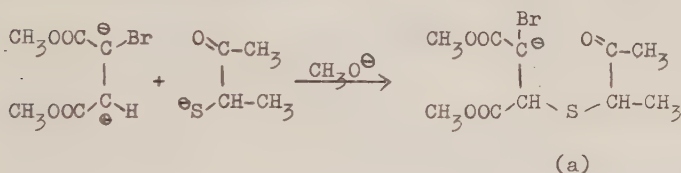


Unter Enolisierung und Bromwasserstoffabspaltung bildet sich demnach das stabile Thiophensystem aus.

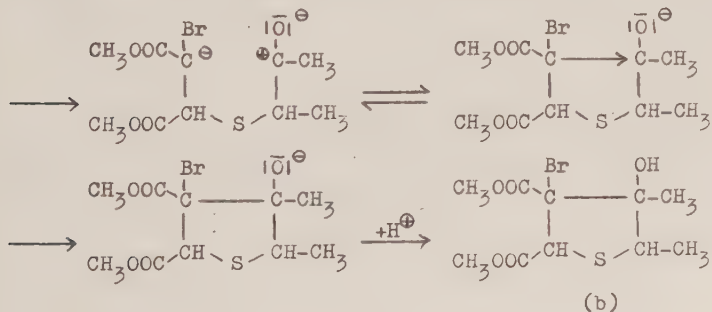
Dieser Mechanismus zeigt eine Möglichkeit, daß auch eine CH-Gruppe unter bestimmter Voraussetzung (Auflockerung der C-H-Bindung durch eine benachbarte CH_2CO -Gruppe) mit einer COOR-Gruppe einen Dieckmann'schen Ringschluß eingehen kann.

ad b):

Auch hier tritt zunächst Addition des nucleophilen Anions $^-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ an die polarisierte Doppelbindung des Brommaleinsäureesters ein (a):

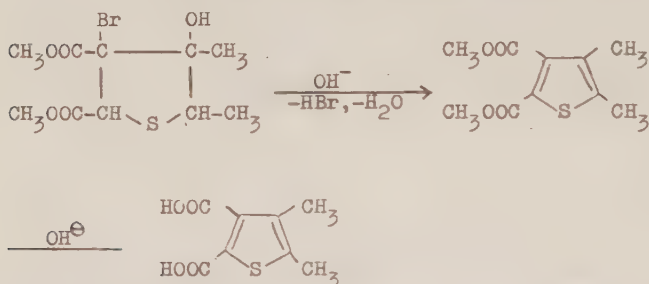


Unter der wesentlichen Voraussetzung, daß keine HBr-Abspaltung eintritt, kann sich vom negativ geladenen C-Atom des Carbanions aus zum positiv polarisierten C-Atom der Carbonylgruppe eine neue Bindung ausbilden, die nach Protonierung zur entscheidenden Zwischenstufe (b) führt:



Dieses Zwischenprodukt (b) ist im Vergleich zu der von J. B. HENDRICKSON und MITARBEITER postulierten Stufe (d) (siehe Seite 49 und 50) energetisch bevorzugt. In ihr kann sich nämlich die ungünstige C=S-Doppelbindung, die nach Meinung der genannten Autoren für das Mißlingen ihrer Reaktionen (Z = S) verantwortlich sein soll, überhaupt nicht ausbilden.

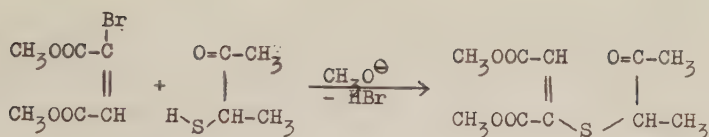
Schließlich entsteht dann unter gleichzeitiger Bromwasserstoff- und Wasserabspaltung aus (b) der Thiophendicarbonsäureester, der bei unseren Bedingungen durch die Gegenwart der starken Base sofort verseift wird:



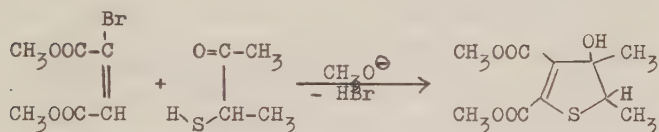
4. Reaktionen des 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxythiophens (XXXVIII).

Wie erwähnt, wurde diese Verbindung sowohl von H. FIESSLMANN und A. REIS als auch von uns erhalten. Ihre genaue Struktur war uns zunächst unklar, sodaß wir versuchten mit Hilfe von IR-Spektren als auch auf chemischen Wege ihre Konstitution aufzuklären.

Zunächst nahmen wir an, daß bei der Umsetzung von α -Brommaleinsäuredimethylester mit dem 2-Acetylmercaptobutanon-(3) nur Michael-Addition und anschließend HBr-Abspaltung eintraten:



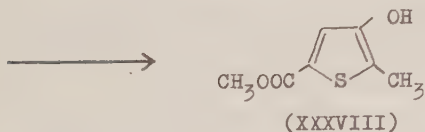
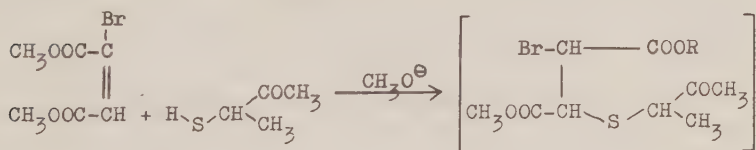
Eine weitere Möglichkeit wäre gewesen, daß Ringschluß zum 2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-thiophencarbonsäure-dimethylester-(4,5) eintrat:



Beide Verbindungen konnten jedoch schon wegen der Analyseergebnisse nicht vorliegen.

Ebenso schieden die 2,3-Dimethyl-thiophendicarbonsäure-(4,5) bzw. ihr Ester als Reaktionsprodukte aus.

Veranlaßt durch das IR-Spektrum (Abb.3), das wir sogleich diskutieren werden, folgerten wir schließlich den bereits geschilderten Reaktionsablauf:



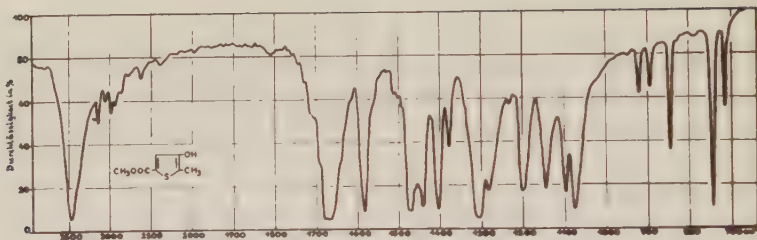
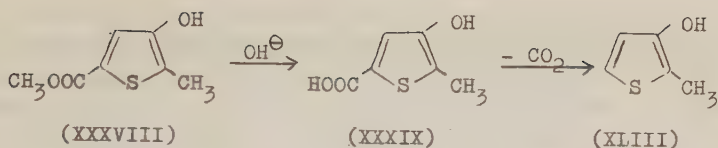


Abb.3 IR-Spektrum des 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxythiophens (XXXVIII)

Für die Struktur des 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxythiophens (XXXVIII) konnten wir dem IR-Spektrum (Abb.3) folgende charakteristische Banden entnehmen:

Bei der Frequenz von 3450 cm^{-1} tritt die starke Bande der O-H-Valenzschwingung auf. Die Absorptionen bei 3125 und bei 3050 cm^{-1} können der C-H-Valenzschwingung in Konjugation zur C=C-Bindung im Thiophenring zugeordnet werden. Bei 2950 und 2850 cm^{-1} liegen zwei Spitzen, die den C-H-Valenzschwingungen der CH_3 -Gruppe entsprechen. Das Absorptionsmaximum zwischen 1660 und 1680 cm^{-1} deutet auf die C=O-Valenzschwingung des Estercarbonyls in Konjugation zur C=C-Doppelbindung im Ring. Im Bereich von 1580 cm^{-1} befindet sich eine Bande, die der C=C-Valenzschwingung im Thiophen zuzuschreiben ist. Die Bande bei 1315 cm^{-1} entspricht der C-O-Valenzschwingung in der Estergruppe. Im Gebiet zwischen 1080 und 1220 cm^{-1} erscheinen vier Absorptionsbanden, für die als Zuordnung die Valenzschwingung der C-O-Einfachbindung in der Carbonylgruppe, der C-O-Einfachbindung zur phenolischen OH-Gruppe und die Deformationsschwingung der O-H-Gruppe in Frage kommen.

Als weitere Stütze für diese Struktur konnten wir die Verseifung des Esters und die Decarboxylierung der entstandenen Säure (XXXIX) zum 3-Hydroxy-2-methylthiophen (XLIII) durchführen:



In der Tat erhielten wir sowohl die Säure (XXXIX) vom Schmelzpunkt 219° als auch die erwartete Verbindung XLIII vom Siedepunkt $92^\circ/12 \text{ mm}$. Sie kann in ihrem Geruch nicht vom o-Kresol unterschieden werden. Auf Grund des IR-Spektrums (Abb.4) liegt die Verbindung in reiner Form in folgendem Gleichgewicht vor:

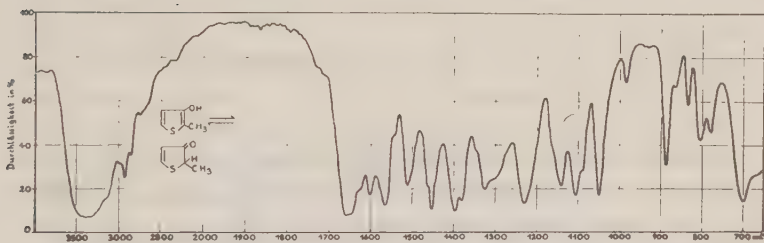
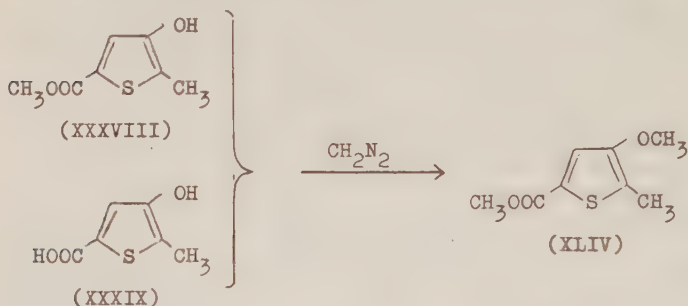


Abb.4 IR-Spektrum des 3-Hydroxy-2-methyl-thiophens (XLIII)

Das IR-Spektrum von XLIII läßt keinen Zweifel an seiner Struktur. In ihm tritt im Bereich von 3300 bis 3400 cm^{-1} als breite Bande die O-H-Valenzschwingung auf. Ferner befindet sich bei 1650 cm^{-1} eine C=O-Valenzschwingung. Durch die Möglichkeit der Enolisierung wird der C=O-Doppelbindungscharakter stark herabgesetzt, was zu einer tieferen Bandenlage führt. Die beiden Banden bei 2850 und 2950 cm^{-1} können der C-H-Valenzschwingung der CH_3 -Gruppe zugeordnet werden. Als eine C=C-Valenzschwingung ist die Bande bei

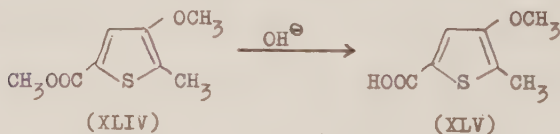
1600 cm^{-1} zu deuten, die in der Ketoform in Konjugation zur C=O-Gruppe bei einer niedrigeren Frequenz gegenüber der Normallage liegt. Eine weitere Bande bei 1565 cm^{-1} darf der C=C-Valenzschwingung im Thiophenring zugeschrieben werden. CH_3 -Deformationsschwingungen zeigen schließlich Absorptionen bei 1380, 1400 und 1450 cm^{-1} .

Ferner gelang es uns, ausgehend von XXXVIII und von XXXIX mit Diazomethan eine einheitliche Verbindung XLIV vom Schmelzpunkt 56° darzustellen:

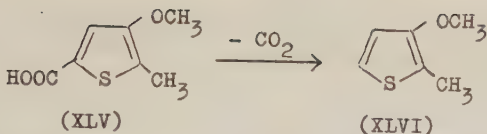


Im Falle des Esters XXXVIII konnte nur eine Verätherung eintreten, während bei der Säure XXXIX Veresterung und Verätherung eintreten konnten.

Die Verseifung von XLIV führte dann zu der Säure XLV, die eine Äthergruppierung enthält. Diese Verbindung schmilzt bei 180°.



Beim Decarboxylieren von XLV in Chinolin erhielten wir das 3-Methoxy-2-methyl-thiophen (XLVI):



Diese Substanz ist eine fast farblose Flüssigkeit von angenehmen Geruch und besitzt einen Siedepunkt von $70^\circ/20$ mm. Von ihr nahmen wir ebenfalls, um die Struktur zu sichern, ein IR-Spektrum (Abb.5) auf.

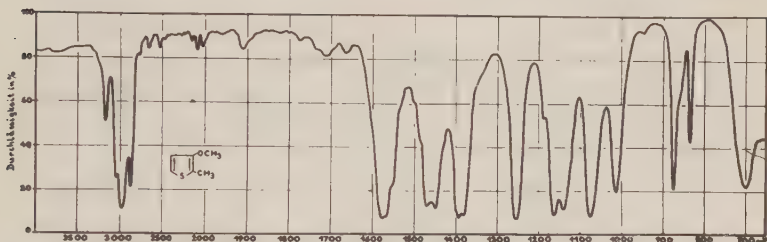
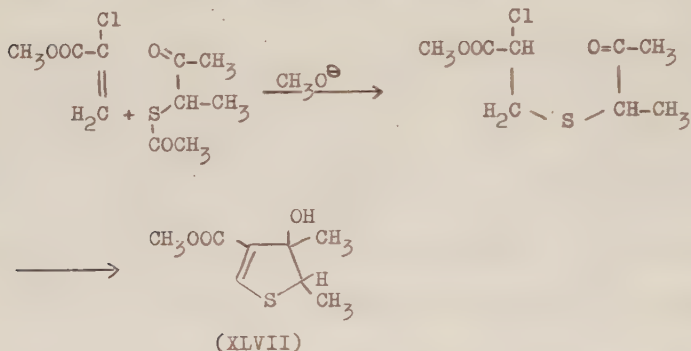


Abb.5 IR-Spektrum des 3-Methoxy-2-methyl-thiophen (XLVI)

Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt erwartungsgemäß keine Absorption im Bereich von 3450 cm^{-1} , die der O-H-Valenzbande, und ebensowenig eine Absorption bei 1650 cm^{-1} , die der C=O-Valenzschwingung zukommt. Man findet bei 3150 und bei 3025 cm^{-1} C-H-Valenzschwingungen in Konjugation zur C=C-Doppelbindung im Ring. Die C-H-Valenzschwingungen der CH_3 -Gruppe treten bei 2850 und bei 2950 cm^{-1} auf. Die C=C-Absorption des Thiophenringes liegt bei 1750 cm^{-1} . Banden bei 1380 und 1450 cm^{-1} können als C-H-Deformationsschwingungen der CH_3 -Gruppe zugeordnet werden. Als C-O-Valenzschwingung der Äthergruppe C-O-C sind ferner die Banden bei 1250 und zwischen 1000 und 1170 cm^{-1} zu deuten.

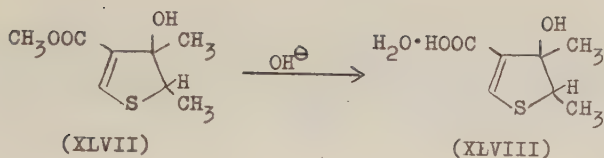
5. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit
 α -Chloracrylsäuremethylester.

Bei der Umsetzung von α -Chloracrylsäuremethylester mit 2-Acetylmercaptobutanon-(3) wurde in abs. Methanol mittels 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung bei Temperaturen zwischen -40 und -30° der 2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-thiophencarbonsäuremethylester-(4) (XLVII) vom Schmelzpunkt 55° in 63 %iger Ausbeute erhalten:

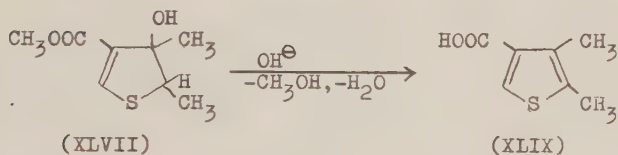


Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht, mit Eisessig angesäuert, auf Eiswasser gegossen und sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet sehr gut über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol um.

Versetzt man das Reaktionsgemisch ohne anzusäuern sofort mit Wasser und läßt mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur stehen, dann tritt Verseifung von XLVII ein. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und Ausschütteln mit Methylenchlorid, Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhielten wir das Monohydrat der 2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-thiophencarbonsäure-(4) (XLVIII) vom Schmelzpunkt 109° in 50 %iger Ausbeute:



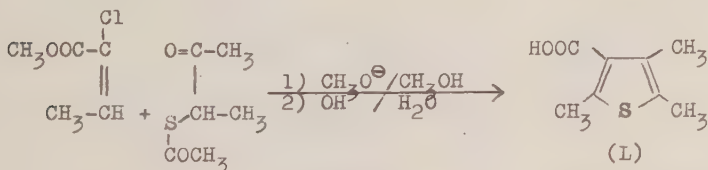
Kochten wir schließlich XLVII eine Stunde mit verdünnter Natronlauge, dann isolierten wir die 2,3-Dimethyl-thiophen-carbonsäure-(4) (XLIX) vom Schmelzpunkt 143° in 65 %iger Ausbeute:



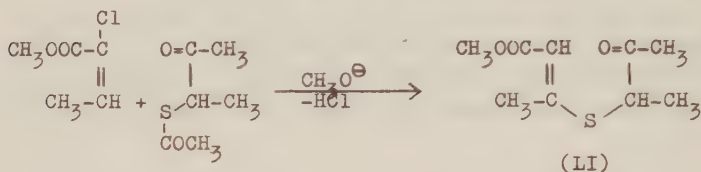
An Stelle von α -Chloracrylsäuremethylester wurde auch α,β -Dichlorpropionsäuremethylester verwendet, was zu denselben Ergebnissen führte.

6. Reaktionen von 2-Acetylmercaptobutanon-(3) mit α -Chlorcrotonsäuremethylester.

Setzten wir α -Chlorcrotonsäuremethylester und 2-Acetylmercaptobutanon-(3) in abs. Methanol bei Temperaturen zwischen -40 und -30° mittels 2n methanolischer Natrium-methylat-Lösung um und versetzten das Reaktionsgemisch sofort mit Wasser, dann erhielten wir in 60 %iger Ausbeute die 2,3,5-Trimethyl-thiophencarbonsäure-(4) (L) vom Schmelzpunkt 162° :



Führten wir die Umsetzung bei 0° durch, dann trat kein Ringschluß ein, sondern nur Michael-Addition und Chlorwasserstoffabspaltung. Es entstand β -[2-Mercaptobutanon-(3)-yl]-crotonsäuremethylester (LI) als farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt $75-77^{\circ}/0,1$ mm in 70 %iger Ausbeute:



Dieser Thioäther konnte mit 2n methanolischer Natrium-methylat-Lösung nicht mehr zum Ring geschlossen werden. Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen von J. B. HENDRICKSON und MITARBEITER²¹⁾ (Siehe Reaktionsmechanismus Seite 49).

LI wurde mit Hilfe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin identifiziert. Wir erhielten ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (LII) vom Schmelzpunkt $213-215^{\circ}$.

Tabelle IX
2,3-Dimethyl-thiophencarbonsäuren.

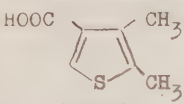
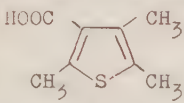
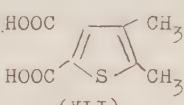
Verbindung	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
 (XLIX)	farblose Kristalle	143°	65 %
 (L)	farblose Kristalle	162°	60 %
 (XLI)	farblose Kristalle	211°	45-50 %

Tabelle X

3-Hydroxy-2-methyl-thiophene.

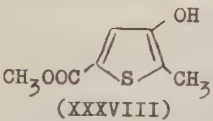
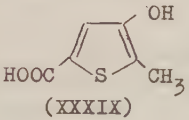
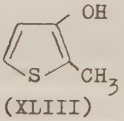
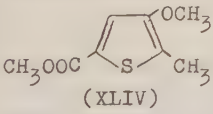
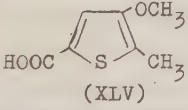
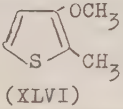
Verbindung	Kristall- form	Schmelzpunkt/ Siedepunkt	Ausbeute
 (XXXVIII)	farblose Blättchen	136°	80 %
 (XXXIX)	farblose Nadeln	219°	60 %
 (XLIH)	farblose Flüssig- keit	92°/12 mm	50 %

Tabelle XI

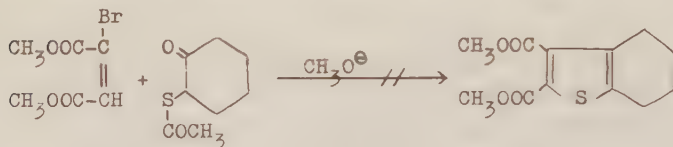
3-Methoxy-2-methyl-thiophene.

Verbindung	Kristall- form	Schmelzpunkt/ Siedepunkt	Ausbeute
 (XLIV)	farblose Nadeln	56°	85 %
 (XLV)	farblose Kristalle	180°	85 %
 (XLVI)	farblose Flüssig- keit	70°/20 mm	51 %

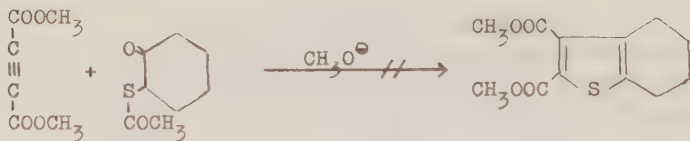
III. Versuche zur Umsetzung von 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) mit α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern bzw. mit Acetylendicarbonsäureester.

1. Allgemeines.

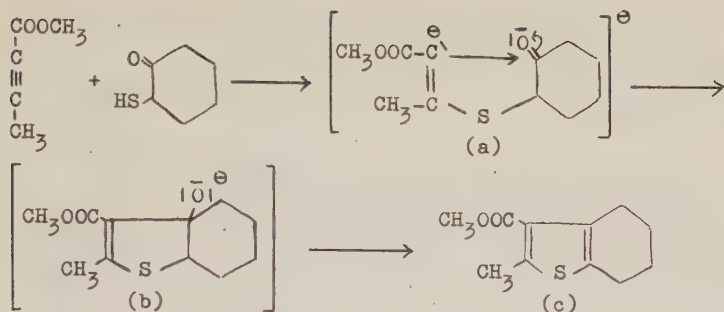
Nach den vorhergehenden Versuchen sollte es an sich möglich sein mit 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) und α -Halogen- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern zu Carbonsäuren des Tetrahydrothionaphthens zu gelangen. Z. B.:



Diese Umsetzungen führten aber nicht zum gewünschten Ziele. Ebenso führten die Reaktionen von Acetylendicarbonsäureester mit 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) zu keinem positiven Ergebnis:



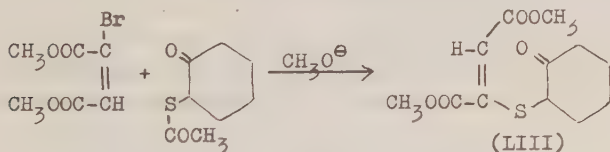
In beiden Fällen erfolgte offenbar nur noch cis-Addition wie F. BOHMANN und E. BRESINSKY²²⁾ bei ähnlichen Versuchen feststellen konnten. Allerdings gelangen diesen unter drastischen Bedingungen mit Kalium-tert.-Butylat in Dimethylsulfoxid in der Hitze z. B. mit Tetrolsäureester und 2-Mercaptocyclohexanon Ringschlußreaktionen, wobei die Bildung eines Intermediärproduktes (a) von Entscheidung für den Ringschluß sein soll:



Bei den von uns durchgeführten Reaktionen in methanolischer Natriummethylat-Lösung scheint die Bildung einer derartigen Zwischenstufe ausgeschlossen zu sein.

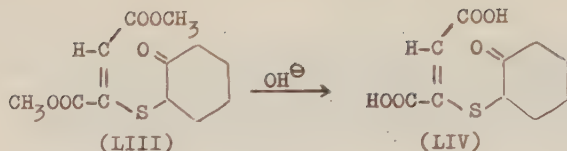
2. Umsetzungen von 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) mit α -Brommaleinsäuredimethylester.

Diese beiden Komponenten setzten wir in abs. Methanol mit 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung bei Temperaturen zwischen -60 und $+70^{\circ}$ um. In allen Fällen erhielten wir den β -[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumarsäuredimethylester (LIII) als kristalline Nadeln vom Schmelzpunkt 58° in 65 %iger Ausbeute. Die Verbindung konnte aus Methanol umkristallisiert werden.



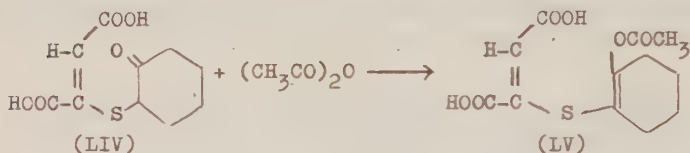
a) Verseifung von LIII.

Beim Kochen von LIII mit verdünnter Natronlauge erhielten wir die entsprechende Säure LIV vom Schmelzpunkt 197° . Sie kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln:



b) Umsetzung von LIV mit Essigsäureanhydrid.

Versuche aus LIV mit Essigsäureanhydrid das Säureanhydrid darzustellen schlugen fehl. Statt dessen wurde das Enolacetat LV erhalten. Diese Verbindung schmilzt bei 137° und läßt sich aus Methanol in Form farbloser Nadeln erhalten:

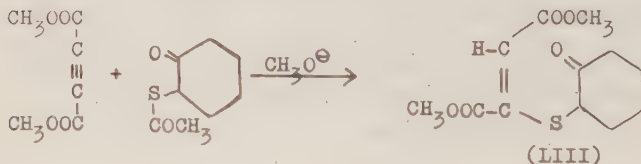


Wir zogen aus diesem Ergebnis den Schluß, daß die beiden Carboxygruppen trans-ständig sein müssen.

Beim Behandeln von LV mit Natronlauge erhielten wir LIV zurück.

3. Umsetzung von 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester.

Diese Reaktion führten wir ebenfalls bei Temperaturen von -60 bis $+70^\circ$ mittels 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung durch. Es entstand wiederum LIII in 65 %iger Ausbeute, welches unter den von uns angewandten Bedingungen nicht zum Ringschluß befähigt war:



Experimenteller Teil.

A. Ausgangsstoffe.

1. Acetylmercaptoaceton.

22,8 g (0,3 Mol) Thioessigsäure werden in 50 ml Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Dann tropft man langsam unter Rühren 27,9 g (0,3 Mol) frisch destilliertes Chloraceton zu. Das Gemisch erwärmt sich, es tritt Gelbfärbung auf und gegen Ende der Reaktion scheidet sich Pyridinhydrochlorid ab. Man läßt ca. zwei Stunden stehen, nimmt das Reaktionsgemisch in 150 ml Äther auf und wäscht das Pyridiniumsalz mit etwa 100 ml Wasser heraus. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgezogen und das zurückbleibende Öl an der Vakuumpumpe destilliert. Das Acetylmercaptoaceton siedet als schwach gelbliches Öl zwischen 59-61°/0,1 mm.

Ausbeute: 19,5 g (66 % d. Th.).

2. 2-Acetylmercaptobutanon-(3).

15,2 g (0,2 Mol) Thioessigsäure werden in 30 ml Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren tropft man dann 30,2 g (0,2 Mol) 2-Brombutanon-(3) langsam zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich rotbraun und Pyridinhydrochlorid scheidet sich ab. Nach zweistündigem Stehen wird wie bei 1) aufgearbeitet. Die Verbindung destilliert bei 82-83°/12 mm als schwach gelb gefärbtes Öl über.

Ausbeute: 17,5 g (60 % d. Th.).

3. 2-Acetylmercaptocyclohexanon-(1).

Zu einem Gemisch von 22,8 g (0,3 Mol) Thioessigsäure und 50 ml Pyridin werden bei 0° 51,1 g (0,3 Mol) 2-Bromcyclohexanon-(1) langsam und unter Rühren zugeotropft. Es tritt Rotfärbung auf und Pyridinhydrobromid wird abgeschieden.

Man läßt zwei Stunden stehen und arbeitet wie unter 1) beschrieben auf. Das Rohprodukt wird an der Ölpumpe bei 95-97°/0,1 mm als gelbes Öl destilliert. Ausbeute: 28,3 g (55 % d. Th.).

4. ω-Acetylmercaptoacetophenon.

15,2 g (0,2 Mol) Thioessigsäure werden in 30 ml Pyridin gelöst und bei 0° portionsweise und unter Rühren mit 31 g (0,2 Mol) ω-Chloracetophenon versetzt, wobei sich unter Gelbfärbung ein Kristallbrei abscheidet. Man läßt zwei Stunden stehen, nimmt das Reaktionsgemisch in 150 ml Äther auf und wäscht das Pyridinhydrochlorid zweimal mit je 75 ml Wasser heraus. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgezogen. Das rohe ω-Acetylmercaptoacetophenon bleibt als gelber kristalliner Körper zurück. Aus Methanol umkristallisiert erhält man schwach gelb gefarbte Kristalle vom Schmelzpunkt 38°.

Ausbeute: 23,3 g (60 % d. Th.).

5. Phenacylmercaptan.

19,4 g (0,1 Mol) ω-Acetylmercaptoacetophenon werden mit 100 ml 2n Salzsäure vier Stunden am Rückfluß gekocht. Das dabei gebildete Phenacylmercaptan trennt man durch Wasserdampfdestillation von den Verunreinigungen ab, sättigt das Destillat mit Natriumchlorid und schüttelt mehrmals mit viel Äther aus. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Es hinterbleibt eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit, die in der Kälte zu fast farblosen Kristallen erstarrt. Schmelzpunkt 23°.

Ausbeute: 7 g (46 % d. Th.).

6. Acetylmercaptoacetonitril.

15,2 g (0,2 Mol) Thioessigsäure, gelöst in 30 ml Pyridin, werden auf 0° abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 15,1 g (0,2 Mol) Chloracetonitril versetzt. Das Reaktions-

gemisch färbt sich gelb und Fyridinhydrochlorid wird abgeschieden. Man läßt zwei Stunden stehen und arbeitet wie unter 1) beschrieben auf. Das Rohprodukt wird bei 95°/12 mm als schwach gelbes Öl destilliert.

Ausbeute: 17,3 g (75 % d. Th.).

7. Acetylmercaptoacetamid (VIII).

15,2 g (0,2 Mol) Thioessigsäure werden in 30 ml Fyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren gibt man in kleinen Portionen 18,3 g (0,2 Mol) Chloracetamid zu und läßt bei Raumtemperatur zwei Stunden stehen. Man nimmt in 100 ml Methylenchlorid auf und wäscht zweimal mit je 75 ml Wasser das Fyridiniumsalz heraus. Dann trocknet man über Natriumsulfat und destilliert das Methylenchlorid ab. Es hinterbleibt das Acetylmercaptoacetamid als gelber kristalliner Körper der aus Methanol umkristallisiert wird. Man erhält schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmelzpunkt 76°. Ausbeute: 13,3 g (50 % d. Th.).

4,123 mg Substanz	5,478 mg CO ₂	1,943 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₄ H ₇ O ₂ NS	Ber.: C 36,08	H 5,30
(133,17)	Gef.: C 36,36	H 5,24

3,837 mg Substanz	0,362 ml N ₂ (26°/739 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 10,52

Gef.: N 10,47

8. 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian.

20 g (0,5 Mol) Natriumhydroxid werden in 125 ml Wasser gelöst. In diese mit Eiswasser gekühlte Lösung wird bis zur Sättigung H₂S eingeleitet. Unter gutem Rühren und Kühlen auf -10 bis -5° läßt man nun in diese wässrige NaSH-Lösung langsam 46 g (0,5 Mol) frisch destilliertes Chloraceton zutropfen, wobei die Temperatur bei -5° ge-

halten wird.

Die Lösung trübt sich zuerst und bald beginnt sich das Reaktionsprodukt als farbloser Niederschlag abzuscheiden. Die Reaktion ist beendet, wenn die Lösung neutral reagiert. Der Niederschlag wird, nachdem man noch 10 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung weitergerührt hat, abgesaugt und gut mit 200 ml kaltem Wasser gewaschen. Es wird mit wenig kaltem Äthanol und mit Äther nachgewaschen und im Vakuum gut getrocknet. Man erhält so ein farbloses Rohprodukt vom Schmelzpunkt $106-109^{\circ}$. Dieses kann zu den Umsetzungen direkt verwendet werden.

Ausbeute: 35,5 g (78,5 % d.Th.).

9. 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian.

20 g (0,5 Mol) Natriumhydroxid werden in 200 ml Wasser gelöst. In die mit Eiswasser gekühlte Lösung wird bis zur Sättigung H_2S eingeleitet. Unter gutem Rühren und Kühlen auf -5° läßt man zu dieser $NaSH$ -Lösung langsam eine 40-50 %ige wässrige Chloracetaldehyd-Lösung so zutropfen, daß die Temperatur zwischen -5 und 0° gehalten wird. Schon nach kurzer Zeit beginnt sich die Lösung zu trüben und es scheidet sich nach und nach das Reaktionsprodukt als farbloser kristalliner Niederschlag aus. Die Zugabe der Chloracetaldehyd-Lösung wird dann beendet, wenn die Lösung neutral bzw. schwach sauer reagiert. Es ist dies bei Zugabe von etwa 100 ml Chloracetaldehyd-Lösung der Fall. Man rührt noch 10 Minuten unter Belassung der Kühlung und saugt dann rasch ab. Der farblose Niederschlag wird gut mit 200 ml kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so ein bereits ziemlich reines Rohprodukt das bei $140-145^{\circ}$ schmilzt.

Ausbeute: 33 g (86 % d. Th.).

B. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen.

3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophen (I).

a) aus α , β -Dichlorpropionsäuremethylester:

15,7 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorpropionsäuremethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden in 100 ml abs. Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren tropft man bei Feuchtigkeitsausschluß langsam 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu und achtet darauf, daß sich anfangs das Reaktionsgemisch nicht erwärmt. Es tritt Gelbfärbung auf und Natriumchlorid scheidet sich ab. Nach beendeter Reaktion erwärmt man noch 10 Minuten auf dem Wasserbad. Dann wird der größte Teil des Methanols unter schwachem Erwärmen im Wasserstrahlvakuum abgezogen, in der Kälte mit verdünnter Essigsäure angesäuert und langsam unter kräftigem Rühren in 1 Liter Eiswasser gegossen. Nachdem sich alles abgesetzt hat, wird I abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus wenig Methanol umkristallisiert.

Man erhält so die reine Verbindung in Form von farblosen Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 44°. In Methanol zeigt I mit Eisen(III)-chlorid eine blauviolette Färbung.

Ausbeute: 11,2 g (71 % d. Th.).

b) aus α -Chloracrylsäuremethylester:

Zu 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester, gelöst in 100 ml abs. Methanol, werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0° 175 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbt sich gelb und Natriumchlorid scheidet sich ab. Am Ende der Umsetzung wird noch 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und wie unter a) beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 12 g (75 % d. Th.).

c) aus α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-propion-säuremethylester (IV) (siehe Seite 81):

22,6 g (0,1 Mol) IV werden in 75 ml abs. Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren werden langsam 175 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zugetropft, wobei Gelbfärbung auftritt und sich Natriumchlorid abscheidet. Hat man alles Methylat zugegeben, erwärmt man noch 10 Minuten auf dem Wasserbad. Dann wird das Methanol fast vollkommen abgezogen und wie unter a) beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 12,3 g (80 % d. Th.).

4,524 mg Substanz	7,473 mg CO ₂	1,539 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₆ H ₆ O ₃ S	Ber.: C 45,56	H 3,82
(158,18)	Gef.: C 45,08	H 3,80

3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-methyl-thiophen (II).

a) aus α , β -Dichlorbuttersäuremethylester:

17,1 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorbuttersäuremethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden in 100 ml abs. Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit werden unter gutem Rühren 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung langsam zugetropft. Man achte zu Beginn der Reaktion auf gute Kühlung. Die Lösung färbt sich kräftig gelb und Natriumchlorid scheidet sich ab. Nach beendeter Umsetzung läßt man noch eine Stunde bei Raumtemperatur stehen, säuert in der Kälte mit verdünnter Salzsäure an und gießt unter Rühren in Eiswasser. Der schwach gelb gefärbte Niederschlag wird abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert. Man erhält so die reine Verbindung in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 53°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol gibt eine tiefdunkelblaue Färbung. Ausbeute: 14,6 g (85 % d. Th.).

b) aus α -Chlorcrotonsäuremethylester:

13,5 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäuremethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden unter den Bedingungen wie bei a) beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 14,5 g (85 % d. Th.).

c) aus α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-buttersäuremethylester (V) (siehe Seite 82):

24 g (0,1 Mol) V werden in 100 ml abs. Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man bei gutem Rühren 175 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) beschrieben.

Ausbeute: 14,5 g (85 % d. Th.).

5,102 mg Substanz	9,185 mg CO ₂	2,224 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₇ H ₈ O ₃ S	Ber.: C 48,82	H 4,68
(172,2)	Gef.: C 49,13	H 4,87

α -Chlor- β -[carbomethoxymethylmercapto]-propionsäuremethylester (IV).

10,6 g (0,1 Mol) frisch destillierter Thioglycolsäuremethylester werden mit 0,5 g festem, frisch bereitetem Natriummethylat versetzt und im Eisbad auf 0° abgekühlt. Unter Rühren tropft man innerhalb von 45 Minuten 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester zu. Die Temperatur steigt dabei auf ungefähr 35-40°. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur und läßt über Nacht stehen. Dann filtriert man vom Natriummethylat ab, beseitigt die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien durch Destillation an der Wasserstrahlpumpe und destilliert IV unter einer Stickstoff-Atmosphäre, damit die Chlorwasserstoffabspaltung gering bleibt. Man erhält so die reine Verbindung

als farblose, blasenziehende Flüssigkeit vom Siedepunkt 101-102°/0,05 mm.

Ausbeute: 20-21,5 g (75-80 % d. Th.).

8,527 mg Substanz 11,752 mg CO₂ 3,765 mg H₂O

C ₇ H ₁₁ O ₄ SCl	Ber.: C 37,08	H 4,89
(226,69)	Gef.: C 37,61	H 4,94

α-Chlor-β-[carbomethoxymethylmercapto]-buttersäure-methylester (V).

10,6 g (0,1 Mol) frisch destillierter Thioglycolsäuremethylester und 13,5 g (0,1 Mol) α-Chlorcrotonsäuremethylester werden wie bei IV zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Bei der Destillation an der Ölpumpe beobachtet man Chlorwasserstoffabspaltung. Der Ester kann daher nicht vollkommen analysenrein erhalten werden. Die Verbindung ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 153°/0,2 mm. Ausbeute: 16,8 g (70 % d. Th.).

5,750 mg Substanz 8,649 mg CO₂ 2,963 mg H₂O

C ₈ H ₁₃ O ₄ SCl	Ber.: C 39,90	H 5,82
(240,71)	Gef.: C 41,05	H 5,76

3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (III).

a) aus α,β-Dibrombernsteinsäuredimethylester:

30,5 g (0,1 Mol) α,β-Dibrombernsteinsäuredimethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden in 150 ml abs. Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren tropft man langsam 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu und achtet darauf, daß zu Beginn der Reaktion gut gekühlt wird. Estritt alsbald Gelbfärbung und grüne Fluoreszenz auf und Natriumbromid scheidet sich ab. Nach beendeter Reaktion läßt man noch eine Stunde bei Raumtemperatur stehen, säuert in der Kälte

mit verdünnter Salzsäure an und gießt das Gemisch auf Eiswasser. Nachdem sich das schwach gelb gefärbte Rohprodukt abgesetzt hat, filtriert man ab und kristallisiert aus Methanol um. III erhält man so in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 111° . In Methanol tritt mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende Violettfärbung auf. Ausbeute: 18,4 g (85 % d. Th.).

b) aus α -Brommaleinsäuredimethylester:

22,3 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden unter den Bedingungen von a) umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls wie unter a) beschrieben.

Ausbeute: 18,5 g (85 % d. Th.).

3,917 mg Substanz 6,391 mg CO_2 1,307 mg H_2O

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5\text{S}$	Ber.: C 44,44	H 3,73
(216,2)	Gef.: C 44,53	H 3,73

3-Hydroxy-2-carbomethoxy-4-nitro-thiophen (VI) und

3-Hydroxy-2-carbomethoxy-5-nitro-thiophen (VII).

31,6 g (0,2 Mol) 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-thiophen (I) werden in 100 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf -5° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren tropft man dann eine vorgekühlte Mischung von 10 ml rauchender Salpetersäure ($d = 1,52$) und 20 ml konzentrierter Schwefelsäure langsam zu. Nach dem Eintropfen rührt man noch eine Stunde weiter, tropft das Reaktionsgemisch unter Rühren vorsichtig auf fein gestoßenes Eis und läßt über Nacht stehen. Die ausgeschiedenen Nitroverbindungen werden abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Sie lassen sich durch Wasserdampfdestillation trennen, wobei das 3-Hydroxy-2-carbomethoxy-4-nitro-thiophen (VI) wasserdampfllüchtig ist. Beide Nitroverbindungen kristallisieren aus Methylcyclohexan in Form gelber Nadeln. Schmelzpunkte: 4-Nitro-: 89° ; 5-Nitro-: 61° .

Gesamtausbeute: 60 %.

2,393 mg Substanz (VI) 0,151 ml N₂ (23°/737 mm)

C ₆ H ₅ O ₅ SN	Ber.: N 6,99
(263,18)	Gef.: N 6,55

2,121 mg Substanz (VII) 0,128 ml N₂ (23°/737 mm)

C ₆ H ₅ O ₅ SN	Ber.: N 6,99
(263,18)	Gef.: N 6,77

3-Hydroxy-2-carbamido-thiophen (IX).

Zu 200 ml 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung tropft man bei 0° unter Rühren 13,3 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetamid, gelöst in 75 ml abs. Methanol. Man rührt 30 Min. weiter und fügt dann ebenfalls tropfenweise 12 g (0,1 Mol) α-Chloracrylsäuremethylester, gelöst in 25 ml abs. Methanol, zu. Die Reaktionslösung färbt sich gelb und Natriumchlorid scheidet sich ab. Man läßt über Nacht stehen, versetzt dann mit viel Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei ein gelbbraunes kristallines Rohprodukt zurückbleibt. Man kristallisiert aus Äthanol um und erhält IX als farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 191°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine blauviolette Farbreaktion. Ausbeute: 6,4 g (45 % d. Th.).

3,967 mg Substanz 6,159 mg CO₂ 1,259 mg H₂O

C ₅ H ₅ O ₂ NS	Ber.: C 41,97	H: 3,52
(143,17)	Gef.: C 42,37	H 3,55

3,827 mg Substanz 0,324 ml N₂ (25°/736 mm)

Ber.: N 9,79
Gef.: N 9,39

3-Hydroxy-2-carbamido-5-methyl-thiophen (X).

13,3 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetamid, gelöst in 75 ml abs. Methanol, werden unter Rühren langsam bei 0° in 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung eingetropft. Nach einer Wartezeit von 30 Minuten tropft man dann 13,5 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäuremethylester, gelöst in 25 ml abs. Methanol, ebenfalls tropfenweise zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich dunkelgelb und Natriumchlorid scheidet sich ab. Man läßt über Nacht stehen, gießt in viel Eiswasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Dann schüttelt man mehrmals mit Methylenchlorid aus und trocknet die vereinigten Auszüge über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbbrauner Rückstand, der durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt wird. X wird so in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 220° erhalten. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist tiefblau.
Ausbeute: 9,4 g (60 % d. Th.).

3,956 mg Substanz	6,709 mg CO ₂	1,690 mg H ₂ O
C ₆ H ₇ O ₂ NS	Ber.: C 45,84	H 4,49
(157,20)	Gef.: C 46,29	H 4,78

3,480 mg Substanz 0,275 ml N₂ (24°/742 mm)

Ber.: N 8,91

Gef.: N 8,86

3-Hydroxy-2-carbamido-5-carbomethoxy-thiophen (XI).

Zu 200 ml auf 0° abgekühlter 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung tropft man unter Rühren 75 ml einer abs. methanolischen Lösung von 13,3 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetamid und läßt 30 Minuten nachreagieren. Dann tropft man 14,2 g (0,1 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester, gelöst in 25 ml abs. Methanol, zu und läßt das gelbbraune

Reaktionsgemisch einen Tag bei Raumtemperatur stehen. Man gießt auf Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei erhält man ein braunes Rohprodukt, das sich durch Umkristallisieren aus Äthanol reinigen läßt. XI kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 205° und zeigt in Methanol eine tiefblaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.
Ausbeute: 14 g (70 % d. Th.).

3,977 mg Substanz	6,144 mg CO_2	1,318 mg H_2O
-------------------	------------------------	-------------------------------

$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$	Ber.: C 41,79	H 3,51
(201,21)	Gef.: C 42,16	H 3,70

4,140 mg Substanz	0,257 ml N_2 ($25^{\circ}/740$ mm)
-------------------	--

Ber.: N 6,96

Gef.: N 6,92

3-Methoxy-2-carbamido-thiopnen (XII).

0,143 g (0,001 Mol) IX werden in 10 ml Äther suspendiert. Dann fugt man unter Eiskühlung in kleinen Anteilen solange eine ätherische Diazomethan-Lösung zu, bis keine Gasentwicklung mehr einsetzt und die Lösung gelb gefärbt ist. Man läßt ein bis zwei Tage im Kühlschrank stehen, dampft das Lösungsmittel ab und erhält ein schwach gelb gefärbtes kristallines Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man XII in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 152° .

Ausbeute: 0,14 g (85 % d. Th.).

4,368 mg Substanz	7,321 mg CO_2	1,758 mg H_2O
-------------------	------------------------	-------------------------------

$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{NC}$	Ber.: C 45,84	H 4,49
(157,19)	Gef.: C 45,74	H 4,50

3,417 mg Substanz 0,269 ml N₂ (26°/736 mm)

Ber.: N 8,91

Gef.: N 8,70

3-Hydroxy-2-cyano-thiophen (XIII).

a) aus α,β -Dichlorpropionsäuremethylester:

15,7 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorpropionsäuremethylester und 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril werden in 75 ml abs. Methanol gelöst und bei Temperaturen zwischen -5 und 0° tropft man unter Rühren 200 ml 2n methanolische Natrium-methylat-Lösung langsam zu. Es scheidet sich Natriumchlorid ab und das Reaktionsgemisch färbt sich rotbraun. Man läßt zwei Stunden nachreagieren, säuert in der Kälte mit verdünnter Salzsäure an und gießt das Ganze auf Eiswasser. Das abgeschiedene gelbbraune Rohprodukt wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. XIII erhält man in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 116°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist hellgrün und schlägt auf Zusatz von Wasser in dunkelgrün um.

Ausbeute: 7,5 g (60 % d. Th.).

b) aus α -Chloracrylsäuremethylester:

Aus 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril wird unter obigen Bedingungen XIII in ebenfalls 60 %iger Ausbeute erhalten.

4,425 mg Substanz 8,423 mg CO₂ 1,422 mg H₂O

C ₅ H ₃ ONS	Ber.: C 47,99	H 2,42
(125,15)	Gef.: C 48,16	H 2,38

10,988 mg Substanz 20,730 mg BaSO₄

Ber.: S 25,62

Gef.: S 25,92

4,917 mg Substanz 0,487 ml N₂ (27°/731 mm)

Ber.: N 11,19

Gef.: N 10,84

3-Hydroxy-2-cyano-5-methyl-thiophen (XIV).

a) aus α,β -Dichlorbuttersäuremethylester:

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril und 17,1 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorbuttersäuremethylester in 75 ml abs. Methanol werden bei -5° unter Rühren 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zugetropft. Man läßt zwei Stunden nachreagieren und arbeitet das rotbraune Reaktionsgemisch wie bei XIII beschrieben auf. Das hellgelbe kristalline Reaktionsprodukt wird aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 157°. Eisen(III)-chlorid-Reaktion wie bei XIII. Ausbeute: 9,6 g (70 % d. Th.).

b) aus α -Chlorcrotonsäuremethylester:

Anstelle von α,β -Dichlorbuttersäuremethylester können auch 13,5 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäuremethylester eingesetzt werden. Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 9,5 g (70 % d. Th.).

4,425 mg Substanz 8,423 mg CO₂ 1,422 mg H₂O

C ₆ H ₅ ONS	Ber.: C 51,78	H 3,62
(139,18)	Gef.: C 51,95	H 3,59

11,382 mg Substanz 19,040 mg BaSO₄

Ber.: S 23,04

Gef.: S 22,97

4,321 mg Substanz 0,382 ml N₂ (25°/724 mm)

Ber.: N 10,06

Gef.: N 9,64

3-Hydroxy-2-cyano-5-carbomethoxy-thiophen (XV).

a) aus α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester:

30,5 g (0,1 Mol) α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril, gelöst in 150 ml abs. Methanol, werden bei -5° mit 200 ml 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung unter Rühren tropfenweise versetzt. Das rotbraune Reaktionsgemisch wird zwei Stunden weitergerührt und wie bei XIII beschrieben aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (1:1) erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 183°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist hellgrün, auf Zusatz von Wasser wird sie dunkelgrün.

Ausbeute: 12,8 g (70 % d. Th.).

b) aus α -Brommaleinsäuredimethylester:

Mit 22,3 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester und 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril erhält man XV unter den Reaktionsbedingungen von XIII in ebenfalls 70 %iger Ausbeute.

4,322 mg Substanz 7,295 mg CO₂ 1,097 mg H₂O

C ₇ H ₅ O ₃ NS	Ber.: C 45,90	H 2,75
(183,19)	Gef.: C 46,06	H 2,84

5,083 mg Substanz 6,360 mg BaSO₄

Ber.: S 17,50

Gef.: S 17,18

5,697 mg Substanz 0,390 ml N₂ (27°/750 mm_—)

Ber.: N 7,65

Gef.: N 7,68

3-Hydroxy-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XVI).

Zu 16,8 g (0,05 Mol) α , β -Dibromhydrozimtsäureäthylester und 5,75 g (0,05 Mol) Acetylmercaptoacetonitril, gelöst in 50 ml abs. Methanol, werden bei -5° unter Rühren 100 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung langsam eingetropft. Es scheidet sich Natriumbromid aus und Rotfärbung tritt auf. Man rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur weiter und arbeitet wie bei XIII beschrieben auf. Aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, erhält man XVI als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 176°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist hellgrün, sie schlägt auf Zusatz von Wasser nach dunkelgrün um.

Ausbeute: 6 g (60 % d. Th.).

4,292 mg Substanz 10,345 mg CO₂ 1,407 mg H₂O

C₁₁H₇ONS Ber.: C 65,65 H 3,51

(201,25) Gef.: C 65,78 H 3,66

2,919 mg Substanz 0,185 ml N₂ (25°/724 mm)

Ber.: N 6,96

Gef.: N 6,92

10,571 mg Substanz 12,260 mg BaSO₄

Ber.: S 15,93

Gef.: S 15,93

3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XVII).

a) aus α,β -Dichlorpropionsäuremethylester:

9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian werden in 125 ml abs. Methanol suspendiert und auf -15° abgekühlt. Unter Rühren tropft man vorsichtig solange 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu, bis sich das Dithian eben gelöst hat. Dann fügt man tropfenweise gleichzeitig sowohl 15,7 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorpropionsäuremethylester, gelöst in 50 ml abs. Methanol, als auch 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu. Die Lösung färbt sich hellrot und zeigt grüne Fluoreszenz. Nach beendeter Reaktion läßt man noch zwei Stunden bei -10° stehen, säuert in der Kälte unter Rühren mit verdünnter Essigsäure an, rührt das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird der Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei man ein noch flüssiges Rohprodukt erhält, das einen noch stark anhaftenden Geruch hat, den die reine Verbindung nicht mehr besitzt. Dieses Rohprodukt erstarrt beim Abkühlen in einer Kältemischung vollkommen, wird jedoch bei Raumtemperatur wieder flüssig. XVII läßt sich aus Methanol nur unter großen Verlusten umkristallisieren. Man reinigt es zweckmäßig durch mehrfaches Sublimieren an der Ölpumpe bei Raumtemperatur. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 51° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine blauviolette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rotviolett übergeht.

Ausbeute: 5 g (35 % d. Th.).

b) aus α -Chloracrylsäuremethylester:

9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester werden unter den Bedingungen von a) umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 5 g (35 % d. Th.).

4,425 mg Substanz 8,206 mg CO₂ 1,728 mg H₂O

C ₆ H ₆ O ₂ S	Ber.: C 50,68	H 4,26
(142,18)	Gef.: C 50,61	H 4,37

3-Hydroxy-2-acetyl-5-methyl-thiophen (XVIII).

a) aus α , β -Dichlorbuttersäuremethylester:

In 125 ml abs. Methanol werden 9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian suspendiert und auf -15° abgekühlt. Dann gibt man 17,1 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorbuttersäuremethylester zu und tropft langsam und unter Rühren 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung ein. Die dunkelgelbe Reaktionslösung läßt man noch zwei Stunden bei -5° stehen, säuert dann mit verdünnter Essigsäure in der Kälte an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Aufzüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird der Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei ein noch flüssiges Rohprodukt erhalten wird. Aus diesem kann man XVIII durch Sublimation an der Ölpumpe bei Raumtemperatur isolieren. Wiederholte Sublimation liefert farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 74°. Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol erhält man eine blauviolette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rotviolett übergeht.

Ausbeute: 7 g (45 % d. Th.).

b) aus α -Chlorcrotonsäuremethylester:

Unter den Bedingungen von a) erhält man aus 9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und 13,5 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäuremethylester XVIII in einer Ausbeute von 7 g (45 % d. Th.).

4,215 mg Substanz 8,252 mg CO₂ 1,933 mg H₂O

C ₇ H ₈ O ₂ S	Ber.: C 53,82	H 5,17
(156,21)	Gef.: C 53,43	H 5,13

3-Hydroxy-2-acetyl-5-carbomethoxy-thiophen (XIX).

a) aus α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester:

30,5 g (0,1 Mol) α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und 9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian werden in 125 ml abs. Methanol gelöst. Unter Rühren tropft man bei -15° 200 ml 2n methanolische Natrium-methylat-Lösung zu und läßt noch zwei Stunden bei 0° stehen. Die dunkelgelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz wird auf -10° abgekühlt und unter Rühren langsam mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es wird in Eiswasser eingerührt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das bereits ziemlich reine Rohprodukt wird durch Sublimieren an der Ölpumpe bei Raumtemperatur gereinigt. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 113° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine bleibende Rotfärbung.

Ausbeute: 14 g (70 % d. Th.).

b) aus α -Brommaleinsäuredimethylester:

XIX kann aus 22,3 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester und 9 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian unter den Bedingungen von a) mit ebenfalls 70 %iger Ausbeute dargestellt werden.

4,614 mg Substanz	8,159 mg CO_2	1,740 mg H_2O
-------------------	------------------------	-------------------------------

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$	Ber.: C 47,99	H 4,02
(200,22)	Gef.: C 48,26	H 4,22

Bei der Darstellung der Verbindungen XVII, XVIII und XIX kann anstelle von 9 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dithian auch 13,2 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetan eingesetzt werden.

B-Phenacylmercapto-acrylsäuremethylester (XX).

15,2 g (0,1 Mol) Phenacylmercaptan und 15,7 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorpropionsäuremethylester werden in 100 ml abs. Methanol gelöst. Die Lösung wird auf -20° abgekühlt und unter gutem Rühren werden langsam 50 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung eingetropft. Die Reaktionslösung färbt sich gelbbraun und Natriumchlorid scheidet sich ab. Man läßt eine Stunde nachreagieren, säuert bei -20° unter Rühren mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleibt ein dunkelgelbes Rohprodukt aus dem man durch Umkristallisieren aus Methanol XX in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 93° isolieren kann.

Ausbeute: 12,9 g (55 % d. Th.).

4,377 mg Substanz 9,775 mg CO₂ 2,090 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₂ O ₃ S	Ber.: C 60,99	H 5,12
(236,28)	Gef.: C 60,94	H 5,34

3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXI).

a) aus α , β -Dichlorpropionsäuremethylester:

15,2 g (0,1 Mol) Phenacylmercaptan (oder 19,4 g (0,1 Mol) ω -Acetylmercaptoacetophenon) und α , β -Dichlorpropionsäuremethylester werden in 125 ml abs. Methanol gelöst. Man kühlt auf 0° ab und tropft unter Rühren langsam 2n methanolische Natriummethylat-Lösung ein, wobei sich die Lösung rot färbt. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man noch eine Stunde bei 0° weiter und läßt über Nacht stehen. Dann kühlt man wieder auf 0° ab und säuert unter Rühren mit verdünnter Salzsäure an. Dabei scheidet sich das Rohprodukt in gelben Flocken ab. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält XXI in gelben Kristallen vom

Schmelzpunkt 62° . In Methanol zeigt die Eisen(III)-chlorid-Reaktion eine bleibende Rotviolettffärbung.
Ausbeute: 11,2 g (55 % d. Th.).

b) aus α -Chloracrylsäuremethylester:

Unter den Versuchsbedingungen von a) erhält man aus 15,2 g (0,1 Mol) Phenacylmercaptan (oder 19,4 g (0,1 Mol) ω -Acetylmercaptoacetophenon) und 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester XXI in ebenfalls 55 %iger Ausbeute.

4,160 mg Substanz	9,769 mg CO ₂	1,530 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₁₁ H ₈ O ₂ S	Ber.: C 64,68	H 3,95
(204,25)	Gef.: C 64,90	H 4,11

3-Hydroxy-2-formyl-thiophen (XXII).

a) aus α , β -Dichlorpropionsäuremethylester:

8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian werden in 125 ml abs. Methanol suspendiert und auf -25° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren tropft man dann vorsichtig gerade soviel 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu, daß sich das Dithian eben löst. Dann läßt man im Verlaufe von fünf Stunden sowohl 15,7 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorpropionsäuremethylester, gelöst in 50 ml abs. Methanol, als auch 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zutropfen. Man achte darauf, daß zu Beginn der Reaktion das Gemisch gut gekühlt bleibt. Die Lösung färbt sich alsbald tiefgelb. Sollte das Reaktionsgemisch sofort eine dunkelrote bis braune Färbung zeigen, dann ist entweder stärker zu kühlen oder man muß die Methylat-Lösung langsamer zutropfen lassen. Nach beendeter Umsetzung läßt man noch eine Stunde bei -15° nachreagieren, kühlt auf -30° ab und säuert vorsichtig und unter Rühren mit Eisessig an. Sobald Farbaufhellung nach hellgelb beobachtet wird, ist die Zugabe von Eisessig zu beenden (pH 5-6). Die -30° kalte

Lösung wird langsam und unter heftigem Rühren in etwa 1 Liter Eiswasser eingetropft. Dabei kühlt man von außen nochmals durch eine Eis/Kochsalz-Mischung. Die eiskalte Lösung schüttelt man mit vorgekühltem Methylenchlorid aus und trocknet die vereinigten Auszüge gut über Natriumsulfat. Das Methylenchlorid wird in der Kälte im Wasserstrahlvakuum abgezogen, wobei sich die anfangs gelbe Lösung tiefrot färbt. Man erhält so als Kohprodukt eine rotbraune zähe Schiere, aus der man durch Sublimation an der Ölpumpe bei Raumtemperatur XIII in Form von feuchten, schwach gelben Kristallen erhält. Man trocknet diese auf einen Tonteller und sublimiert wiederum mehrmals. XXII kann so in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 86° dargestellt werden. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt eine bleibende weinrote Färbung. Ausbeute: 1 g (8 % d.Th.).

b) aus α -Chloracrylsäuremethylester:

Unter den Reaktionsbedingungen von a) erhält man XIII aus 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian in 10 %iger Ausbeute.

3,616 mg Substanz	6,202 mg CO_2	1,019 mg H_2O
-------------------	------------------------	-------------------------------

$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{S}$	Ber.: C 46,85	H 3,15
(128,16)	Gef.: C 46,81	H 3,15

3-Hydroxy-2-formyl-5-methyl-thiophen (XXIII).

a) aus α , β -Dichlorbuttersäuremethylester:

Man suspendiert 8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian in 125 ml abs. Methanol und kühlt auf -25° ab. Dazu werden unter Rühren gerade soviel 2n methanolische Natriummethylat-Lösung gegeben, bis sich das Dithian eben gelöst hat. Innerhalb von fünf Stunden läßt man sowohl 17,1 g (0,1 Mol) α , β -Dichlorbuttersäuremethylester, gelöst in 50 ml abs. Methanol, als auch 200 ml 2n methanolische

Natriummethylat-Lösung unter Rühren zutropfen. Es tritt alsbald Gelbfärbung mit grüner Fluoreszenz auf. Sollte sich das Reaktionsgemisch zu Anfang dunkelrot bis braun färben, dann ist entweder stärker zu kühlen oder man muß die Tropfgeschwindigkeit der Natriummethylat-Lösung verlangsamen. Nach beendeter Umsetzung läßt man noch zwei Stunden bei -15° nachreagieren und säuert bei dieser Temperatur vorsichtig unter gutem Rühren mit Eisessig an (pH 5-6). Die noch kalte Lösung wird in etwa 1 Liter Eiswasser eingerührt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge trocknet man gut über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel in der Kälte im Wasserstrahlvakuum ab, wobei sich die Lösung tiefrot färbt. Man erhält ein festes, rotbraunes Rohprodukt, aus dem man XXIII durch mehrmaliges Sublimieren an der Ölpumpe bei Raumtemperatur in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 95° erhält. Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tritt eine bleibende Rotfärbung auf.
Ausbeute: 7,1 g (50 % d. Th.).

b) aus α -Chlorcrotonsäuremethylester:

8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian und 13,5 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäuremethylester geben XXIII unter den Bedingungen von a) in 55 %iger Ausbeute.

4,358 mg Substanz	8,013 mg CO ₂	1,690 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₆ H ₆ O ₂ S	Ber.: C 50,68	H 4,26
(142,18)	Gef.: C 50,18	H 4,34

3-Hydroxy-2-formyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXIV).

a) aus α , β -Dibrombernsteinsäuredimethylester:

30,5 g (0,1 Mol) α , β -Dibrombernsteinsäuredimethylester werden in 150 ml abs. Methanol gelöst und die zur Bromwasserstoffabspaltung berechnete Menge 2n methanolische Natriummethylat-Lösung bei 0° zugegeben. Man läßt eine

Stunde nachreagieren, kühlt auf -20° ab und gibt dann 8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian zu. Unter kräftigem Rühren werden im Verlauf von vier bis fünf Stunden 175 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung eingetropft. Die Lösung färbt sich tiefgelb und zeigt eine grüne Fluoreszenz. Nach etwa zweistündigem Nachreagieren wird bei -10° mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die noch kalte Lösung wird in 1 Liter Eiswasser eingerührt und der Aldenylid mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat zieht man das Lösungsmittel in der Kälte ab und erhält ein festes, bräunliches Rohprodukt, das durch mehrfaches Sublimieren an der Ölpumpe bei Raumtemperatur gereinigt wird. Man bekommt XXIV in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 163° . Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol zeigt die Verbindung eine bleibende Rotfärbung.

Ausbeute: 9,7 g (52 % d. Th.).

b) aus α -Brommaleinsäuredimethylester:

22,3 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester und 8 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian geben unter den Bedingungen von a) XXIV in 55 %iger Ausbeute.

4,996 mg Substanz 8,260 mg CO_2 1,485 mg H_2O

$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$	Ber.: C 45,15	H 3,25
(186,19)	Gef.: C 45,12	H 3,32

3-Amino-2-cyano-thiophen (XXV).

In 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung tropft man bei -5 bis 0° 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril, gelöst in 25 ml abs. Methanol, unter Rühren ein. Nach einer Wartezeit von 30 Minuten tropft man dann 25 ml einer Lösung von 8,75 g (0,1 Mol) α -Chloracrylnitril in abs. Methanol langsam zu, rührt zwei Stunden weiter und läßt über Nacht stehen. Dann versetzt man das rotbraune

Reaktionsgemisch mit viel Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende gelb bis braun gefärbte Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Man erhält XXV als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 44° . Die Fichtenspanreaktion ist orangefarben. Ausbeute: 3,1-3,7 g (25-30 % d. Th.).

4,638 mg Substanz	8,268 mg CO_2	1,382 mg H_2O
-------------------	------------------------	-------------------------------

$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$	Ber.: C 48,37	H 3,25
(124,18)	Gef.: C 48,65	H 3,33

3,417 mg Substanz	0,686 ml N_2 ($27^{\circ}/739$ mm)
-------------------	--

Ber.: N 22,56

Gef.: N 22,21

3-Amino-2-cyano-5-methyl-thiophen (XXVI).

Zu 200 ml 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung, abgekühlt auf -5 bis 0° , werden unter Rühren 25 ml einer Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril in abs. Methanol zugetropft. Man rührt 30 Minuten weiter und tropft dann 10,1 g (0,1 Mol) α -Chlorcrotonsäurenitril, gelöst in 25 ml abs. Methanol, langsam zu. Es wird zwei Stunden weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das rötlichbraune Reaktionsgemisch gießt man auf viel Eiswasser und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleibt ein dunkelgelbes kristallines Rohprodukt, das aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert wird. Man erhält farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 103° . Die Fichtenspanreaktion ist orangefarben. Ausbeute: 8,3 g (62 % d. Th.).

4,075 mg Substanz 7,735 mg CO₂ 1,477 mg H₂O

C ₆ H ₆ N ₂ S	Ber.: C 52,15	H 4,38
(138,19)	Gef.: C 51,80	H 4,05

3,084 mg Substanz 0,557 ml N₂ (24°/742 mm)

Ber.: N 20,27

Gef.: N 20,27

3-Amino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVII).

200 ml 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung werden auf -5° abgekühlt. Dazu tropft man unter Rühren 25 ml einer abs. methanolischen Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) Acetylmercaptoacetonitril. Nach 30 Minuten fügt man dann tropfenweise 16,4 g (0,1 Mol) α-Chlorzirkonsäurenitril, gelöst in 25 ml abs. Methanol, zu. Nach dem Zutropfen rührt man die rotbraune Lösung noch zwei Stunden weiter und läßt über Nacht stehen. Dann gießt man auf viel Eiswasser und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. XXVII bleibt als hellbraunes Rohprodukt zurück und wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 178°. Die Fichtenspanreaktion ist orangefarben.

Ausbeute: 15 g (75 % d. Th.).

4,340 mg Substanz 10,458 mg CO₂ 1,532 mg H₂O

C ₅ H ₄ N ₂ S	Ber.: C 65,97	H 4,03
(200,27)	Gef.: C 65,76	H 3,95

2,877 mg Substanz 0,364 ml N₂ (27°/746 mm)

Ber.: N 13,99

Gef.: N 14,13

3-Acetylamino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVIII).

0,4 g (0,002 Mol) 3-Amino-2-cyano-5-phenyl-thiophen (XXVII) werden mit 3 ml Essigsäureanhydrid 2 Minuten auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen scheidet sich die Acetylverbindung (XXVIII) kristallin ab. Sie wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 204°.

Ausbeute: 0,38 g (80 % d. Th.).

4,874 mg Substanz	11,530 mg CO ₂	1,849 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₃ H ₁₀ ON ₂ S	Ber.: C 64,44	H 4,16
(242,30)	Gef.: C 64,51	H 4,24

4-Amino-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXIX).

0,25 g (0,002 Mol) 3-Amino-2-cyano-thiophen (XXV) werden vier Stunden in 3 ml Formamid auf 190 bis 200° am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich XXIX auf Zusatz von wenig Wasser kristallin ab. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 223°.

Ausbeute: 0,18 g (60 % d. Th.).

4,605 mg Substanz	8,046 mg CO ₂	1,268 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₆ H ₅ N ₃ S	Ber.: C 47,56	H 3,33
(151,19)	Gef.: C 47,68	H 3,08

1,643 mg Substanz	0,414 ml N ₂ (26°/736 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 27,79

Gef.: N 27,87

4-Amino-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXX).

0,28 g (0,002 Mol) 3-Amino-2-cyano-5-methyl-thiophen (XXVI) werden in 3 ml Formamid vier Stunden auf 190 bis 200° zum

Sieden erhitzt. XXX scheidet sich nach dem Abkühlen bei Zusatz von wenig Wasser kristallin ab. Nach dem Absaugen wird es durch mehrmaliges Sublimieren an der Ölpumpe bei 150° gereinigt. Man erhält farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 225° .

Ausbeute: 0,21 g (63 % d. Th.).

4,202 mg Substanz	7,761 mg CO ₂	1,472 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₇ H ₇ N ₃ S	Ber.: C 50,89	H 4,27
(165,22)	Gef.: C 50,41	H 3,92

3,185 mg Substanz	0,686 ml N ₂ (24°/742 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 25,44

Gef.: N 24,17

4-Amino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXXI).

0,2 g (0,001 Mol) 3-Amino-5-phenyl-thiophen (XXVII) werden in 3 ml Formamid vier Stunden auf 190 bis 200° am Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, fügt etwas Wasser zu und XXXI scheidet sich kristallin ab. Nach dem Absaugen wird bei 150° an der Ölpumpe sublimiert, wobei man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 283° erhält.

Ausbeute: 0,15 g (66 % d. Th.).

4,183 mg Substanz	9,711 mg CO ₂	1,447 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₁₂ H ₉ N ₃ S	Ber.: C 63,41	H 3,99
(227,29)	Gef.: C 63,34	H 3,87

3,098 mg Substanz	0,490 ml N ₂ (24°/742 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 18,49

Gef.: N 17,75

4-Acetylamino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXXII).

0,23 g (0,001 Mol) XXXI werden fünf Minuten mit 3 ml Essigsäureanhydrid aufgeköcht. Man läßt abkühlen und fügt Wasser zu bis keine Trübung mehr auftritt. Das ausgefallene XXXII wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Es werden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 196° erhalten.

Ausbeute: 0,2 g (75 % d. Th.).

4,765 mg Substanz	10,845 mg CO ₂	1,722 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₄ H ₁₁ ON ₃ S (269,33)	Ber.: C 62,43 Gef.: C 62,12	H 4,11 H 4,02
---	--------------------------------	------------------

3,386 mg Substanz	0,490 ml N ₂ (29°/732 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 15,61

Gef.: N 15,75

2-Phenyl-8-amino-5H-6,7-dihydro-cyclopenta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXIII).

0,2 g (0,001 Mol) XXXI werden mit 0,137 g (0,001 Mol) wasserfreien Zinkchlorid in 5 ml Cyclopentanon fünf Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein 1:1-Komplex von XXXIII mit Zinkchlorid ab. Dieser wird abgesaugt und mit 5 ml verdünnter Natronlauge versetzt, wobei die freie Base erhalten wird. Man filtriert ab und kristallisiert aus Methanol um. XXXIII bekommt man so in Form schwach gelb gefärbter Nadeln vom Schmelzpunkt 229°.

Ausbeute: 0,19 g (70 % d. Th.).

4,382 mg Substanz	11,569 mg CO ₂	2,101 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S (266,37)	Ber.: C 72,15 Gef.: C 72,05	H 5,29 H 5,36
--	--------------------------------	------------------

2-Phenyl-9-amino-5,6,7,8-tetrahydro-cyclohexa[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXIV).

0,2 g (0,001 Mol) XXXI werden mit 0,137 g (0,001 Mol) wasserfreien Zinkchlorid in 5 ml Cyclohexanon fünf Minuten zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie bei XXXIII. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 246°.

Ausbeute: 0,21 g (75 % d. Th.).

4,663 mg Substanz 12,485 mg CO₂ 2,379 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ S	Ber.: C 72,82	H 5,75
(280,38)	Gef.: C 73,07	H 5,70

2,845 mg Substanz 0,258 ml N₂ (27°/732 mm)

Ber.: N 9,99

Gef.: N 9,93

2-Phenyl-10-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXV).

0,2 g (0,001 Mol) XXXI und 0,137 g (0,001 Mol) wasserfreies Zinkchlorid werden fünf Minuten mit 5 ml Cycloheptanon zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog XXXIII. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 219°.

Ausbeute: 0,22 g (75 % d. Th.).

4,104 mg Substanz 11,093 mg CO₂ 2,275 mg H₂O

C ₁₈ H ₁₈ N ₂ S	Ber.: C 73,43	H 6,16
(294,42)	Gef.: C 73,76	H 6,20

3,693 mg Substanz 0,318 ml N₂ (29°/732 mm)

Ber.: N 9,51

Gef.: N 9,37

2-Phenyl-5-methyl-6-carbäthoxy-7-amino-thieno[3,2-b]-pyridin (XXXVI).

0,2 g (0,001 Mol) XXXI werden mit 0,137 g (0,001 Mol) wasserfreiem Zinkchlorid in 5 ml Acetessigsäureäthylester fünf Minuten zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie bei XXXIII beschrieben. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 176° .

Ausbeute: 0,25 g (80 % d. Th.).

4,656 mg Substanz	11,170 mg CO ₂	2,166 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	Ber.: C 65,16	H 5,15
(313,40)	Gef.: C 65,47	H 5,20

2-Phenyl-5-carbäthoxy-8-amino-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]-thieno[3,2-b]pyridin (XXXVII).

0,2 g (0,001 Mol) XXXI und 0,137 g (0,001 Mol) wasserfreies Zinkchlorid erhitzt man fünf Minuten in 5 ml Cyclopentanon-carbonsäureäthylester zum Sieden. Nach dem Abkühlen arbeitet man wie bei XXXIII beschrieben auf und kristallisiert aus Aceton um. Schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmelzpunkt 164° .

Ausbeute: 0,2 g (60 % d. Th.).

4,855 mg Substanz	11,972 mg CO ₂	2,327 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₉ H ₁₇ O ₂ N ₂ S	Ber.: C 67,60	H 5,08
(337,43)	Gef.: C 67,30	H 5,36

3,296 mg Substanz	0,245 ml N ₂ (26°/736 mm)
-------------------	--------------------------------------

Ber.: N 8,30

Gef.: N 8,21

3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen (XXXVIII).

a) aus α -Brommaleinsäuredimethylester:

22,3 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3) werden in 75 ml abs. Methanol gelöst. Unter Rühren tropft man 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu und läßt zwei Stunden nachreagieren. Dann säuert man unter Rühren mit verdünnter Salzsäure an und gießt auf Eiswasser, wobei sich schwach gelb gefärbte Kristallschuppen abscheiden. Man saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser und kristallisiert aus Methanol um. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 136° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol zeigt hellgrüne Farbe.

Ausbeute: 12 g (70 % d. Th.).

b) aus Acetylendicarbonsäuredimethylester:

14,2 g (0,1 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3) löst man in 75 ml abs. Methanol und tropft unter Rühren 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu. Man läßt über Nacht stehen, säuert mit Essigsäure an und rührt in Eiswasser ein. XXXVIII scheidet sich in Form gelblicher Schuppen ab. Sie werden aus Methanol umkristallisiert und besitzen einen Schmelzpunkt von 136° . Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol ist hellgrün.

Ausbeute: 12 g (70 % d. Th.).

Bei beiden Versuchen kann die Temperatur beliebig gewählt werden, am besten arbeitet man bei Raumtemperatur.

4,519 mg Substanz	8,056 mg CO ₂	1,930 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₇ H ₈ O ₃ S	Ber.: C 48,82	H 4,68
(172,21)	Gef.: C 48,71	H 4,78

3,989 mg Substanz 2,309 mg SO₄

Ber.: S 18,63

Gef.: S 19,27

3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX) u. 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydro-thiophen-3-on (XL).

200 ml 5n wässrige Natronlauge werden auf etwa -30° abgekühlt, daß eben noch gerührt werden kann. Dann werden zunächst 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3) und nach etwa 30 Minuten 14,2 g (0,1 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester unter Rühren zugetropft. Man rührt zwei Stunden bei der Reaktionstemperatur weiter und läßt das rötlichbraune Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Dann säuert man mit verdünnter Salzsäure an und gießt auf fein gestoßenes Eis. XXXIX und XL fallen aus, werden abgesaut und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Das 3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX) wird mit kochendem Wasser extrahiert, während das 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydro-thiophen-3-on (XL) ungelöst zurückbleibt. XXXIX wird aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 219°. XL kristallisiert man aus Methanol um. Die farblosen Nadeln besitzen einen Schmelzpunkt von 193°.

Ausbeute von XXXIX: 9,5 g (60 % d. Th.).

3,558 mg Substanz 5,969 mg CO₂ 1,263 mg H₂O

C ₆ H ₆ O ₃ S	Ber.: C 45,56	H 3,32
(158,18)	Gef.: C 45,75	H 4,06

3,535 mg Substanz 2,157 mg SO₄

Ber.: S 20,27

Gef.: S 20,37

Ausbeute von XL: 2 g (10 % d. Th.).

4,214 mg Substanz 7,468 mg CO₂ 1,585 mg H₂O

C₈H₈O₄S Ber.: C 47,99 H 4,03

(200,21) Gef.: C 48,06 H 4,18

2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Methyl-2-acetyl-5-carboxy-2,3-dihydro-thiophen-3-on (XLII).

Eine Probe von XI wird in Methanol gelöst, mit einer methanolischen schwefelsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt und einige Minuten erhitzt. Man läßt über Nacht stehen und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Er wird mit Wasser gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon XLII erhält man als rote Kristallnadeln, die sich oberhalb 280° zersetzen.

2,842 mg Substanz 0,374 ml N₂ (25°/737 mm)

C₁₄H₁₂O₇N₄S Ber.: N 14,73

(380,34) Gef.: N 14,62

2,3-Dimethyl-thiophendicarbonsäure-(4,5) (XLI).

In 200 ml 5n wässriger Natronlauge werden bei -35° 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3) unter Rühren eingetropft. Nach 30 Minuten fügt man dann 22,3 g (0,1 Mol) α-Brommaleinsäuredimethylester ebenfalls tropfenweise zu und rührt zwei Stunden bei dieser Temperatur weiter. Dann läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen, säuert mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleibt ein gelbbraun gefärbtes Rohprodukt, das aus 80 %iger Ameisensäure durch Umkristallisieren gereinigt wird. Farblose Nadeln vom

Schmelzpunkt 209-211°.

Ausbeute: 9-10 g (45-50 % d. Th.).

4,171 mg Substanz 7,371 mg CO₂ 1,587 mg H₂O

C ₈ H ₈ O ₄ S	Ber.: C 47,99	H 4,03
(200,21)	Gef.: C 48,23	H 4,25

3-Hydroxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XXXIX).

0,516 g (0,003 Mol) XXXVIII werden mit 3 ml verdünnter Natronlauge 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit konzentrierter Salzsäure an, wobei XXXIX ausfällt. Man filtriert ab, wäscht mit eiskaltem Wasser und kristallisiert aus Wasser um. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 219°.

Ausbeute: 0,4 g (85 % d. Th.).

Analyse siehe Seite 107.

3-Hydroxy-2-methyl-thiophen (XLIII).

3,2 g (0,02 Mol) XXXIX werden mit 3,5 g Naturkupfer C gut vermischt und in einer kleinen Destillationsapparatur vorsichtig mit der offenen Bunsenflamme bis auf etwa 180° erhitzt. Es tritt Decarboxylierung auf. Man legt Wasserstrahlvakuum an und destilliert das gebildete 3-Hydroxy-2-methyl-thiophen bei 92°/12 mm über. Wiederholte Destillation gibt schließlich reines XLIII als farblose Flüssigkeit, die intensiv nach o-Kresol riecht.

Ausbeute: 1,5 g (50 % d. Th.).

4,310 mg Substanz 11,004 mg CO₂ 2,813 mg H₂O

C ₅ H ₆ OS	Ber.: C 52,60	H 5,30
(114,17)	Gef.: C 52,36	H 5,48

3-Methoxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen (XLIV).

a) aus 3-Hydroxy-2-methyl-5-carbomethoxy-thiophen:

1,72 g (0,01 Mol) XXXVIII werden in 10 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung wird solange in kleinen Anteilen eine ätherische Diazomethanolösung zugegeben bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und die Lösung gelb gefärbt ist. Man läßt ein bis zwei Tage im Kühlschrank stehen und dampft dann das Lösungsmittel ab. Das bereits ziemlich reine Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 56° .

Ausbeute: 1,7 g (85 % d. Th.).

b) aus 3-Hydroxy-2-methyl- 5-carboxy-thiophen:

1,58 g (0,01 Mol) XXXIX werden in 10 ml Äther suspendiert und wie bei a) mit einer ätherischen Diazomethanolösung versetzt. Nach analoger Aufarbeitung werden 1,7 g XLIV erhalten.

4,080 mg Substanz	7,730 mg CO ₂	1,990 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₈ H ₁₀ O ₃ S	Ber.: C 51,59	H 5,41
(186,22)	Gef.: C 51,71	H 5,46

2,460 mg Substanz	1,264 mg SO ₄
-------------------	--------------------------

Ber.: S 17,22

Gef.: S 17,15

3-Methoxy-2-methyl-5-carboxy-thiophen (XLV).

3,72 g (0,02 Mol) XLIV werden eine halbe Stunde mit 6 ml verdünnter Natronlauge am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen säuert man mit konzentrierter Salzsäure an, wobei sich nach kurzer Zeit XLV kristallin abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser nach und kristallisiert aus Methanol/Wasser (1:1) um. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 180° .

Ausbeute: 2,75 g (85 % d. Th.).

4,601 mg Substanz 8,305 mg CO₂ 1,890 mg H₂O

C ₇ H ₈ O ₃ S	Ber.: C 48,82	H 4,68
(172,21)	Gef.: C 49,26	H 4,60

2,592 mg Substanz 1,453 mg SO₄

Ber.: S 18,62
Gef.: S 18,72

3-Methoxy-2-methyl-thiophen (XLVI).

3,44 g (0,02 Mol) XLV und 3,5 g Naturkupfer C werden in 10 ml Chinolin solange vorsichtig erhitzt bis keine CO₂-Entwicklung mehr auftritt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Kupfer ab, wäscht mit Äther nach, gibt das Ganze mit etwa 25 ml Äther in einen kleinen Scheidetrichter und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Sobald sich alles abgekühlt hat, schüttelt man gut durch und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird nochmals mit 30 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wäscht man mit 30 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Der flüssige Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält XLVI als fast farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 70°/20 mm. Sie besitzt einen angenehmen Geruch.

Ausbeute: 1,3 g (51 % d. Th.).

6,497 mg Substanz 13,435 mg CO₂ 3,759 mg H₂O

C ₆ H ₈ OS	Ber.: C 56,21	H 6,29
(128,19)	Gef.: C 56,43	H 6,47

8,571 mg Substanz 15,440 mg BaSO₄

Ber.: S 25,01
Gef.: S 25,74

2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-4-carbomethoxy-thiophen (XLVII).

12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3) werden in 50 ml abs. Methanol gelöst und auf -40° abgekühlt. Unter Rühren tropft man langsam 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu, rührt zwei Stunden bei der Reaktionstemperatur weiter und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Dann säuert man mit Eisessig an, gießt auf Eiswasser, schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein halbfester Rückstand, der durch Anreiben mit Petroläther kristallin wird. Durch Umkristallisieren aus Petroläther erhält man XLVII in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 55° .
Ausbeute: 12 g (65 % d. Th.).

4,271 mg Substanz	7,958 mg CO ₂	2,479 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₈ H ₁₂ O ₃ S (188,24)	Ber.: 51,06 Gef.: 50,85	H 6,42 H 6,49
---	----------------------------	------------------

2,3-Dimethyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-4-carboxy-thiophen (XLVIII).

Zu 12 g (0,1 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3), gelöst in 50 ml abs. Methanol, werden unter Rühren bei -40° 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung langsam zuge-
tropft. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen, ver-
setzt mit Wasser und läßt eine Stunde bei Raumtemperatur
stehen. Anschließend säuert man mit verdünnter Salzsäure
an und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Nach
dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man das Lösungs-
mittel ab. Es hinterbleibt ein rotbraunes Rohprodukt, das
aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert wird. Man er-
hält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 109° , die sich
laut Analyse als Monohydrat von XLVII erwiesen.
Ausbeute: 9,6 g (50 % d. Th.).

4,593 mg Substanz 7,397 mg CO₂ 2,637 mg H₂O

C ₇ H ₁₀ O ₃ S·H ₂ O	Ber.: C 43,74	H 6,29
(192,23)	Gef.: C 43,95	H 6,42

2,3-Dimethyl-4-carboxy-thiophen (XLIX).

18,8 g (0,1 Mol) XLVII werden mit 200 ml verdünnter Natronlauge eine Stunde am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen säuert man mit verdünnter Salzsäure an, schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reibt man das rotbraune halbfeste Rohprodukt mit 80 %iger Ameisensäure an, wobei der Rückstand kristallin wird. Durch Umkristallisieren aus 80 %iger Ameisensäure erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 143°. Ausbeute: 10 g (65 % d. Th.).

4,012 mg Substanz 7,945 mg CO₂ 1,939 mg H₂O

C ₇ H ₈ O ₂ S	Ber.: C 53,82	H 5,16
(156,20)	Gef.: C 54,04	H 5,40

2,3,5-Trimethyl-4-carboxy-thiophen (L).

13,5 g (0,1 Mol) α-Chlorcrotonsäuremethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3), gelöst in 50 ml abs. Methanol, werden auf -40° abgekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 200 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung versetzt. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen, versetzt mit Wasser und läßt eine Stunde stehen. Dann schüttelt man mehrmals mit Methylenchlorid aus, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Es hinterbleibt ein hellbrauner kristalliner Rückstand der aus Methanol umkristallisiert wird. Man erhält farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 162°. Ausbeute: 11,9 g (70 % d. Th.).

4,220 mg Substanz 8,760 mg CO₂ 2,190 mg H₂O

C ₈ H ₁₀ O ₂ S	Ber.: C 56,45	H 5,92
(170,23)	Gef.: C 56,65	H 5,81

B-[2-Mercaptoobutanon-(3)-yl]-crotonsäuremethylester (LI).

13,5 g (0,1 Mol) α-Chlorcrotonsäuremethylester und 14,6 g (0,1 Mol) 2-Acetylmercaptobutanon-(3), gelöst in 50 ml abs. Methanol, werden bei 0° unter Rühren mit 200 ml 2n methanolischer Natriummethylat-Lösung tropfenweise versetzt. Man läßt zwei Stunden bei Raumtemperatur nach-reagieren, sauert mit verdünnter Salzsäure an und gießt auf Eiswasser. Es scheidet sich ein rotes Öl ab, das mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den flüssigen Rückstand destilliert man an der Ölpumpe, wobei man ein fast farbloses Öl vom Siedepunkt 75-77°/0,1 mm erhält.

Ausbeute: 14,2 g (70 % d.Th.).

4,525 mg Substanz 8,885 mg CO₂ 2,690 mg H₂O

C ₉ H ₁₄ O ₃ S	Ber.: C 53,46	H 6,98
(202,26)	Gef.: C 53,58	H 6,65

2,4-Dinitrophenylhydrazon des B-[2-Mercaptoobutanon-(3)-yl]-crotonsäuremethylesters (LII).

Eine Probe von LI wird in Methanol gelöst, mit einer methanolischen schwefelsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt und einige Minuten erwärmt. Man läßt über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. LII wird aus Essigester umkristallisiert und in Form roter Nadeln vom Schmelzpunkt 213-215° erhalten.

3,001 mg Substanz 0,366 ml N₂ (26°/728 mm)

C ₁₅ H ₁₈ O ₆ N ₄ S	Ber.: N 14,65
(382,59)	Gef.: N 14,07

B-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumarsäuredimethylester (LIII).

22,5 g (0,1 Mol) α -Brommaleinsäuredimethylester (oder 14,2 g (0,1 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester) und 17,2 g (0,1 Mol) 2-Mercaptocyclohexanon-(1) werden in 75 ml abs. Methanol gelöst. Unter Rühren tropft man bei 0° 200 ml 2n methanolische Natriummethylat-Lösung zu und läßt zwei Stunden nachreagieren. Dann säuert man mit verdünnter Salzsäure an und rührt in Eiswasser ein, wobei sich LIII in Form bräunlicher Flocken abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol um. Es werden farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 58° erhalten.

Ausbeute: 17,6 g (65 % d. Th.).

4,488 mg Substanz	8,710 mg CO ₂	2,310 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₁₂ H ₁₆ O ₅ S	Ber.: C 52,92	H 5,93
(272,27)	Gef.: C 52,96	H 5,76

4,155 mg Substanz	1,470 mg SO ₄
-------------------	--------------------------

Ber.: S 11,78

Gef.: S 11,82

B-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumarsäure (LIV).

2,5 g (0,01 Mol) LIII werden 30 Minuten mit verdünnter Natronlauge am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei sich nach kurzer Zeit LIV kristallin abscheidet. Man kristallisiert aus Wasser um und erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 197°.

Ausbeute: 1,92 g (80 % d. Th.).

5,202 mg Substanz 9,370 mg CO₂ 2,330 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₁ O ₅ S	Ber.: C 49,17	H 4,95
(244,27)	Gef.: C 49,15	H 5,01

3,999 mg Substanz 1,550 mg SO₄

Ber.: S 13,13

Gef.: S 12,93

Enolacetat der β-[2-Mercaptocyclohexanon-(1)-yl]-fumar-
säure (LV).

2,44 g (0,01 Mol) LIV werden eine Stunde mit 6 ml Essig-
säureanhydrid am Rückfluß gekocht. Dann wird das Anhydrid
im Vakuum abdestilliert, wobei sich das Enolacetat all-
mählich kristallin abscheidet. Durch Umkristallisieren
aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmelz-
punkt 137°.

Ausbeute: 1,7 g (59 % d. Th.).

4,258 mg Substanz 7,820 mg CO₂ 1,920 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₄ O ₆ S	Ber.: C 50,34	H 4,92
(286,30)	Gef.: C 50,12	H 5,05

2,196 mg Substanz 0,750 mg SO₄

Ber.: S 11,55

Gef.: S 11,41

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s s .

- 1) P. SCHIPPRAK, Dissertation Erlangen (1955)
- 2) F. MEMMEL, Dissertation Erlangen (1955)
- 3) E. ROSE, Dissertation Erlangen (1960)
- 4) H. PFEIFFER, Dissertation Erlangen (1961)
- 5) B. GROTH, Dissertation Uppsala (1926)
- 6) R. RIPPPEL, Dissertation Erlangen (1965)
- 7) A. REIS, Diplomarbeit Erlangen (1962)
- 8) K. D. GUNDERMANN, Liebigs Ann. Chem. 578, 45 (1952)
" " " " 588, 167 (1954)
- 9) P. KLASON u. T. CARLSON, Ber. dtsch. Ges. 39, 736 (1906)
- 10) H. FIESSELMANN u. H. HAUSHARN, unveröffentliche
Arbeiten
- 11) H. BÖHME u. A. DICK, Archiv d. Pharm. 294, 475 (1961)
- 12) W. HÜCKEL, Theoret. Grundlagen d. Org. Chemie, Bd. 2,
5. Aufl. S. 242
- 13) O. HROMATKA u. E. ENGEL, Mh. Chem. 78, 29 (1948)
- 14) R. HABERL, F. GRASS, O. HROMATKA, K. BRAUNER u.
A. PREISINGER, Mh. Chem. 86, 551 (1955)
- 15) MASAKI OHTA, C. A. 6581 b (1951)
- 16) G. HESSE u. I. JOERDER, Chem. Ber. 85, 924 (1952)
- 17) R. HABERL u. O. HROMATKA, Mh. Chem. 85, 1033 (1954)
- 18) R. GOMPFER, E. KUTTER u. W. TÖPFL, Liebigs Ann. Chem.
659, 90 (1962)
- 19) B. R. BAKER, J. P. JOSEPH, R. E. SCHAUB, F. J. McEVOY
u. J. H. WILLIAMS, J. Org. Chem. 18, 138 (1953)
- 20) J. A. MOORE u. L. D. KORNREICH, Tetrahedron Letters
1277-1281 (1963)
- 21) J. B. HENDRICKSON, R. REES u. J. F. TEMPLETON,
J. Amer. chem. Soc. 86, 107 (1964)
- 22) F. BOHLMANN u. E. BRZESINSKY, Chem. Ber. 97, 2109 (1964)

L e b e n s l a u f.

Am 1. Juli 1931 wurde ich als einziges Kind des Schneiders Johann Georg Firner und seiner Ehefrau Elise, geborene Frechtel, in Etzelwang/Opf. geboren.

Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Pommelsbrunn trat ich 1938 in die dortige Volksschule ein. Ab 1942 besuchte ich die Oberrealschule in Hersbruck und legte dort im Juli 1951 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1951/52 begann ich das Chemiestudium an der Universität Erlangen, an der ich mich am 28. Juni 1955 der Diplom-Chemiker-Vorprüfung und am 4. Februar 1959 der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung unterzog. Im Anschluß daran fertigte ich bei Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann meine Diplomarbeit an. Am 30. Oktober 1961 erhielt ich das Diplomzeugnis ausgehändigt.

Vom November 1960 bis Februar 1965 hatte ich eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg inne.

Während meines Studiums war ich in den Semesterferien in verschiedenen Betrieben als Werkstudent beschäftigt, außerdem gehörte ich von 1956-1958 dem AStA der Universität an.

Offset - Fotodruck

- W. HögI, Erlangen, Bräuer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offset - Fotodruck

- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -